

Nevrologiske og psykiske symptomer ved cøliaki

En litteraturstudie

Anne Gjøvland Tveito



En prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

September, 2007

Abstract. Neurological and psychological symptoms in coeliac disease.

Background. Coeliac disease is a common disease, occurring in at least 1% of the population. There has been a change in the presentation of the disease; less patients present with the classical symptoms of diarrhoea, weightloss and malabsorption, and more patients present with extraintestinal symptoms.

Content. This essay is a literature review on neurological and psychological symptoms in coeliac disease and the possible association between gluten sensitivity and neurological symptoms. It includes a discussion of possible pathomechanisms. To begin with, an introduction on coeliac disease (pathomechanisms, diagnosis and presentation) is given.

Results and conclusion. Several studies have tried to estimate the prevalence of coeliac disease in patients with idiopathic neurologic disease to prove an association. The results are not conclusive. Celiac patients seem to have more neurological deficits than the background population. Some studies show that these symptoms may respond to a gluten-free diet. This points towards a possible shared pathomechanism. Structural similarity between gliadin and neural antigens might be the basis for antibody-crossreactivity and the reason for neurological symptoms in coeliacs. A possible pathophysiological role of neuronal antibodies must be further investigated in animals. Another possible mechanism is that tissue-transglutaminase antibodies may cause systemic disease.

Depression and anxiety is common in patients with coeliac disease, especially before treatment. Recent studies also indicate subtle cognitive deficits in coeliac patients. Decreased serum-levels of tryptophan, the precursor of serotonin, is suggested as a cause of depression in coeliac patients.

Bakgrunn for oppgavevalg

Cøliaki er en vanlig forekommende sykdom med en prevalens på minst 1% (Dubé et al., 2005). De siste årene har det blitt utviklet nye metoder for å oppdage sykdommen. Man får stadig mer kunnskap om de immunologiske mekanismene involvert i sykdomsutviklingen. Likevel er kunnskapen fortsatt begrenset på flere områder.

Tradisjonelt har cøliaki blitt oppfattet som en tynntarmssykdom. Den klassiske presentasjonen er diaré, vekttap og malabsorpsjon. Nyere forskning har imidlertid utfordret denne oppfatningen av sykdommen. Cøliaki kan debutere med symptomer fra andre organer enn tarmen. Prototypen på et slikt sykdomsbilde er dermatitis herpetiformis. Denne hudlidelsen ble først beskrevet som en egen sykdom. I dag vet man at mekanismen bak dermatitis herpetiformis er den samme som ved cøliaki. Forskere tror at cøliaki kan ramme også andre organer. Organspesifikke manifestasjoner kan opptre isolert, eller i kombinasjon med hverandre. I dag sier man derfor snarere at cøliaki er en multisystemsykdom enn en tynntarmssykdom.

Cøliaki kan forårsake nevrologiske og psykiske symptomer. Sammenhengen mellom nevrologiske og psykiske symptomer og cøliaki er et ungt forskningsfelt hvor det til dels hersker begrepsforvirring og uenighet.

Denne litteraturstudien er et forsøk på å presentere det en i dag vet om dette spennende feltet, hvor mye fortsatt er uklart. Oppgaven inneholder innledningsvis en generell del om cøliaki. Deretter vil jeg presentere studier på nevrologiske og psykologiske symptomer ved cøliaki. Oppgaven avsluttes med diskusjon og oppsummering av de presenterte funnene.

Metode

Litteratursøk i Pubmed med søkeord "celiac" kombinert med "extraintestinal", "neurology", "neuropathy", "ataxia", "psychology", "psychiatry" og "presentation". Originalartikler på andre språk enn engelsk og norsk ble ikke inkludert. "Case-rapporter" ble ikke inkludert.

Innledning

Generelt om cøliaki

Ordet *cøliaki* er tatt fra det greske ordet for abdominal (Chand & Mihas, 2006), og henspeiler at sykdommen før ble ansett å være en gastrointestinal sykdom. Den første i Europa som beskrev cøliaki var sannsynligvis Aretaeus, i det andre århundret e. Kr., som skrev: *"If the stomach be irretentive of the food and if it pass through undigested and crude, and nothing ascends into the body, we call such persons coeliacs"* (Dowd et al., 1977). I 1888 kom den første nøyaktige, kliniske beskrivelsen av sykdommen, da Samuel Gee publiserte sin avhandling "On coeliac affection". Etter 2.verdenskrig kom det fundamentale gjennombruddet, da Dicke i 1950 viste at barn med cøliaki ble dramatisk bedre da hvete, rug og havre ble ekskludert fra dietten (Dicke, 1950).

Cøliaki er en kronisk inflammatorisk sykdom som utvikles hos genetisk predisponerte individer. Sykdommen har autoimmune trekk, samt miljømessige og immunologiske komponenter (Sollid, 2002, Alaedini & Green, 2005). Sykdommen karakteriseres av en T-cellemediert immunrespons ovenfor gluten (lagringsproteinet i hvete) og relaterte proteiner i bygg og rug, hvilket medfører inflammasjon, villøs atrofi og krypthyperplasi i tynntarmen (Alaedini & Green, 2005). Cøliaki er en vanlig sykdom. Den anslåtte prevalensen varierer betydelig i ulike studier. En omfattende oversiktsartikkel fra 2005 konkluderer med en forekomst på 1% (Dubé et al., 2005).

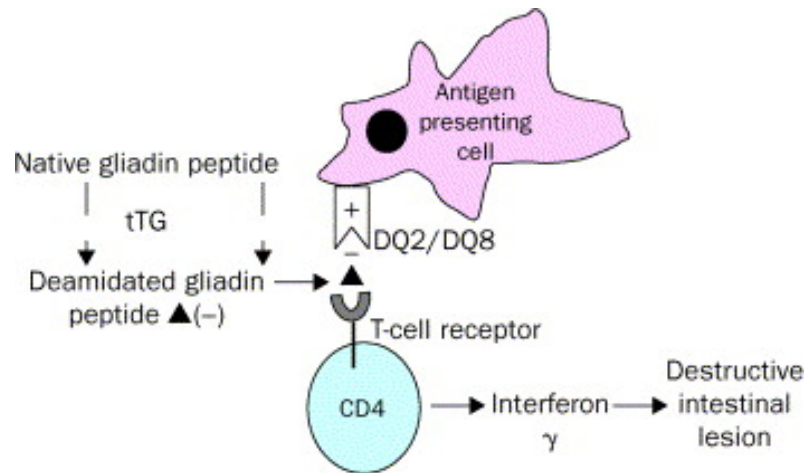
Sykdomsmekanismer

Cøliaki har elementer av både autoimmunitet og allergi (Jabri & Sollid, 2006). Cøliaki er en hypersensitivitetstilstand utløst av gluten, og er karakterisert av tilstedeværelsen av de høyst sykdomsspesifikke antistoffene mot vevstransglutaminase (Jabri & Sollid, 2006). Samtidig som cøliaki har flere elementer av autoimmunitet, er det en kjent eksogen trigger i form av gluten (Jabri & Sollid, 2006).

Mer og mer tyder på at cøliaki er en polygen sykdom, hvor både spesielle HLA-molekyler og andre gener er involvert (Jabri & Sollid, 2006). HLA er det viktigste enkeltstående genet som predisponerer for cøliaki, og står for ca. 50% av den genetiske effekten (Jabri & Sollid, 2006). 80-95% av cøliakipasientene har HLA DQ-2 haplotypen, og nesten samtlige av de øvrige er HLA DQ-8 bærere. En stor andel av befolkningen er HLA DQ-2 positive, så mange som 25% av den europeiske befolkningen (Sollid & Lie, 2005). Dermed er gentesting først og fremst nyttig for å kunne ekskludere cøliakidiagnosen. Konkordansraten mellom monozygote tvillinger er 75% (Jabri & Sollid, 2006). Hos HLA-matchede søsken er denne kun 30-40% (Chand & Mihas, 2006). På bakgrunn av denne forskjellen har man blitt klar over viktigheten av andre gener i sykdomsutviklingen.

Triggeren for utvikling av cøliaki er de spesifikke immunogene peptidene i glutenproteiner som finnes i hvete og liknende strukturelle kornsorter som bygg og rug. HLA DQ-2 og DQ-8 molekylerne er de eneste som kan presentere glutenpeptider til T-cellene i tarmen (Figur 1). Denne haplotypen er dermed en nødvendig, men ikke tilstrekkelig faktor for utvikling av cøliaki (Koning et al., 2006, Sollid & Lie, 2005). HLA DQ-2 og -8 har preferanse for å binde peptider med negativ ladning. I tarmen brytes gliadin ned til et 33-aminosyre fragment som er resistent for videre nedbryting (Shan et al., 2002, Jabri & Sollid, 2006). Enzymet vevstransglutaminase deamiderer glutamin i dette peptidet til glutamat. Glutenpeptider inneholder mye glutamin, og er derfor et godt substrat for vevstransglutaminase. Det deamiderte peptidet har negativ ladning, og dermed mye høyere affinitet for HLA DQ-2 og DQ-8 (Sollid & Jabri, 2006). Komplekset fungerer så som en potent aktivator av spesifikke T-celler. Aktivering av CD4⁺ gluten-reaktive T-celler ser ut til å være det kritiske steget i

utviklingen av cøliakisykdom (Sollid & Lie, 2005). Intraepiteliale lymfocytter er effektorcellene som medierer destruksjon av enterocytter ved aktiv cøliaki; cellene gjenkjenner stressignaler som er indusert av gluten (Jabri & Sollid, 2006). Vevstransglutaminase er således en viktig komponent i sykdommen, både i patogenesen og i diagnostikk. Enzymet er auto-antigenet for endomysiale antistoffer (Schuppan et al., 1997).



Figur 1. Fra Green & Jabri, 2003

Diagnostikk

Cøliaki er en klinisk diagnose hvor det kreves spesifikke biopsifunn samt bedring på glutenfri diett (ESPGAN, 1990). Det finnes flere autoantistoffer som brukes i diagnostikken av cøliaki. Diagnose kun på bakgrunn av positiv serologi kan ikke støttes (Working party report, 2001, Rodrigo, 2006), men de serologiske testene er viktige ved å bestemme hvem som skal henvises til biopsi (Working party report, 2001, Lee & Green, 2006).

Tynntarmsbiopsi

Histologifunnene er inndelt i stadier etter Marshs klassifikasjon fra 1992, modifisert av Oberhuber og medarbeidere i 1999 (Marsh, 1992, Oberhuber et al., 1999) (Figur 2). En representativ tynntarmshistologi som viser signifikant villøs atrofi (Marsh stadium 2 og spesielt 3) er fortsatt gullstandarden for diagnose (Working party report 2001, Koning et al., 2006).

Tabell Marshs klassifikasjon av tynntarmsbiopsier, modifisert av Oberhuber og medarbeidere

Marsh-klasse	Histopatologi
Marsh 0	Normal
Marsh 1	Normal totte- og kryptstruktur, men økt antall lymfocytter (ofte T-celle-reseptor gamma/delta +) i epitelet
Marsh 2	Som 1 med krypthyperplasi
Marsh 3a	Som 2 med partiell totteatrofi
Marsh 3b	Som 2 med subtotal totteatrofi
Marsh 3c	Som 2 med total totteatrofi
Marsh 4	Atrofisk slimhinne (irreversibel)

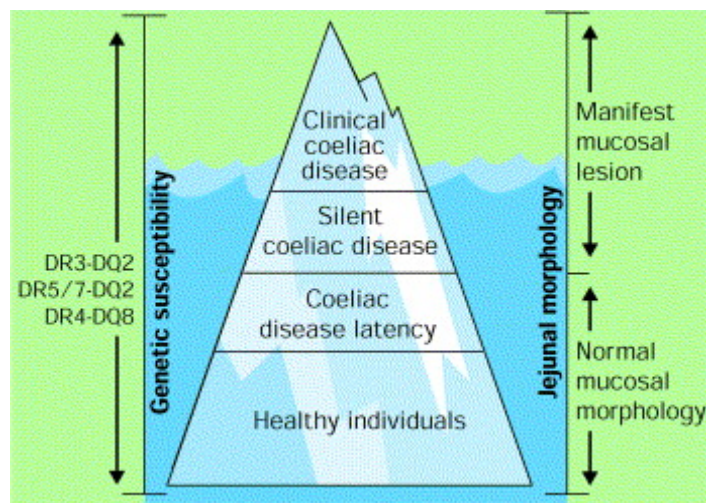
Figur 2. Fra Lundin et al., 2003

Serologiske tester

Av serologiske tester er antigliadinantistoffer og antistoffer mot endomysium eller vevstransglutaminase i bruk. Det er mest aktuelt å analysere på IgA-antistoffer (Lundin et al., 2003). Spesifisitet og sensitivitet varierer, også avhengig av hvilken populasjon en undersøker. Tilstedeværelsen av antistoffene korrelerer med graden av tynntarmsskade (Green et al., 2005). Antiendomysiale antistoffer har veldig høy sensitivitet og spesifisitet (opp mot 100% både for IgA og IgG-antistoffer). Disse anses for å være gullstandard for serologisk testing (Chand & Mihas, 2006). Man har gått bort fra screening for cøliaki kun basert på antigliadinantistoffer, siden disse finnes hos så mange som 12% av friske bloddonorere (Hadjivassiliou et al., 1996). Autoantistoffene ved cøliaki er unike på den måten at de øker etter eksponering ovenfor et ytre agens (gluten) hos et genetisk predisponert individ, samtidig som de forsvinner etter oppstart av glutenfri diett (Working party report, 2001, Wills & Unsworth, 2002). Slik sett er antistoffene til hjelp ved diagnostikk av personer med mistenkt cøliaki, eller ved screening av risikogrupper som 1.gradslektninger av cøliakipasienter. IgA-mangel er 15 ganger hyppigere forekommende hos cøliakipasienter enn i den generelle befolkningen (Hernandez & Green, 2006, Lee & Green, 2007). Ved IgA-mangel bør en således teste for forekomsten av vevstransglutaminase-antistoffer av IgG-type (Lee & Green, 2007).

Presentasjonsformer av cøliaki

Manifest tynntarmsskade utvikles gradvis fra normal morfologi til tydelig totteatrofi med krypthyperplasi (Oberhuber et al., 1999). Ut fra dette kan en ha "latent" cøliaki selv om tynntarmsarkitekturen er normal. Begrepet "latent cøliaki" beskriver dermed de pasienter som har positive cøliakiantistoffer og økt antall intraepiteliale lymfocytter, - Marsh stadium 1 (Mäki & Collin, 1997). "Latent" eller "potensiell" cøliaki innebærer en risiko for å utvikle cøliaki senere i livet (Torres et al., 2007). Det er knyttet usikkerhet omkring disse pasientenes langtidsrisiko for å utvikle klinisk sykdom (Craig et al., 2007). Flere har spurt seg om de diagnostiske kriteriene til cøliaki trenger en revisjon. Cøliaki blir ofte oversett fordi mange pasienter ikke presenteres med de klassiske gastrointestinale symptomene (Torres et al., 2007).



”The celiac Iceberg” (Fra Mäki & Collin, 1997)

Pasienter med symptomatisk cøliakisykdom representerer bare “toppen av et isfjell”.
Under ”overflaten” er de med *latent* og *stille* cøliaki.

Den typiske presentasjonsformen med gastrointestinale symptomer som malabsorpsjon, diaré og vekttap, såkalt *klassisk* presentasjon, sees i dag sjeldnere enn tidligere. Andre presentasjonsformer av sykdommen er vanlig. De fleste har *stille* eller *atypisk* presentasjon, og ”unngår” dermed diagnosen i flere år (Chand & Mihas, 2006). Cøliaki er definert som *stille* når den typiske enteropatien finnes hos pasienter som tilsynelatende er friske (Torres et al., 2007). Slik ”stille cøliaki” har man funnet for eksempel hos slektninger av cøliakipasienter, som har blitt screenet for sykdommen (Mäki & Collin, 1997). *Atypisk* eller *asymptomatisk* form vil si manglende gastrointestinale manifestasjoner (Torres et al., 2007). På bakgrunn av den økende forekomsten av atypisk presentasjon av sykdommen, anses cøliaki i dag for å være en multisystemsykdom snarere enn hovedsakelig en gastrointestinal sykdom (Alaedini & Green, 2005, Rodrigo, 2006, Lee & Green, 2006, Jabri & Sollid, 2006). Omtrent 50% av alle som diagnostiseres med cøliaki i voksen alder har ingen gastrointestinale symptomer (Chand & Mihas, 2006). Den store variasjonen i den kliniske presentasjonen har medført at man tidligere feilaktig har trodd at cøliaki er en sjelden tilstand. Heterogenisiteten i symptomene kan gjøre diagnosen utfordrende, og sykdommen har derfor av noen blitt kalt den moderne tids ”imitator” (Lee & Green, 2006).

En studie fra 2003 tar for seg nettopp skiftet i presentasjonsformen av cøliaki. Lo og medarbeidere undersøkte 227 pasienter med biopsipåvist cøliaki, og sammenliknet presentasjonsformen blant pasienter diagnostisert før og etter 1993, da serologi ble tatt i bruk (Lo et al., 2003). Totalt hadde 62% symptomatisk presentasjon i form av den ”klassiske” presentasjonen med dominerende gastrointestinale symptomer, diaré og vekttap. 15% ble diagnostisert fordi man hadde funnet anemi eller redusert bentetthet, 13% ble screenet fordi noen i familien hadde cøliaki, og hos 8% var cøliakidiagnosen et resultat av et tilfeldig biopsifunn. Når en sammenliknet dem som ble diagnostisert før og etter 1993, fant man at presentasjon med diaré hadde sunket fra 73% til 43%. Man konkluderte med at innføringen av serologiske tester i utredningen av cøliaki har medført at sykdommen nå presenteres med ”mildere” symptomer.

Bruken av serologiske tester har medført at man i større grad har kunnet beregne *prevalensen* av cøliaki, snarere enn bare *insidensen*, siden også atypiske og stille former for sykdommen kan oppdages ved serologisk screening (Catassi, 2005).

Tidligere trodde en at cøliaki hovedsakelig var en barnesykdom. De fleste som diagnostiseres i dag er faktisk mellom 40 og 60 år (Chand & Mihas, 2006), og så mange som 30% er overvektige ved diagnosetidspunkt (Rodrigo, 2006).

Flere studier har vist at pasienter med cøliaki opplever en lang periode før de får sin diagnose, og dette problemet ser ut til å skyldes manglende kunnskap hos leger (Zipser et al., 2005, Green, 2007). De fleste leger er ikke klar over prevalensen av sykdommen, og heller ikke de ulike manifestasjonene av sykdommen. Green skriver i en artikkel fra 2007 at deres største pasientgruppe med nyhenvisninger faktisk kommer fra nevrologer som behandler nevropati- og ataksipasienter (Green, 2007). De diagnostiske utfordringene ved utredning av cøliakisykdom er mange. Selv om en pasient har negativ serologi, kan vedkommende ha manifest cøliaki påvist ved biopsi (Chin et al., 2003). Negativ serologi må derfor ikke hindre at tynntarmsbiopsi tas når mistanken om cøliaki er sterk (Lundin et al., 2003). Heller ikke biopsi er 100% sensitiv eller spesifikk. Problemene ligger både i kvaliteten av de histologiske snittene (antall, orientering og preparasjonsartefakter), og i tolkningen av disse (Green, 2007).

Ekstraintestinale manifestasjoner av cøliaki

Hematologiske, psykiske, endokrine, nevrologiske, revmatologiske, dermatologiske og kardiovaskulære symptomer kan være de tidligste og eneste manifestasjonene av cøliaki (Chand & Mihas, 2006). Dermed blir det svært viktig å tenke på cøliaki ved et helt spekter av ulike kliniske presentasjonsformer. Cøliaki er dessuten assosiert med økt forekomst av osteoporose, andre autoimmune sykdommer og noen kreftformer (non-Hodgkins lymfom, enteropati-assosiert T-celle lymfom, tynntarmsadenocarcinom og plateepitelcarcinom i øsofagus og oropharynx) (Alaadini & Green, 2005).

Noen assosierte tilstander er direkte relatert til malabsorpsjon som følge av glutenindusert tynntarmsskade, slik som jernmangelanemi og osteoporose. Økt forekomst av andre autoimmune sykdommer slik som diabetes mellitus og stoffskiftesykdom, kan skyldes felles disponerende gener for utviklingen av sykdommene. Type 1-diabetes og thyreoideasykdom forekommer hver hos 5-10% av cøliakipasienter (Rodrigo, 2006, Alaadini & Green, 2005). Sjøgrens syndrom, Addison sykdom, autoimmun leversykdom og kardiomyopati forekommer alle hyppigere hos cøliakipasienter enn hos befolkningen ellers (Alaadini & Green, 2005).

Nevrologiske symptomer og cøliaki

Noen ganger kan nevrologiske symptomer være det eneste tegnet som gjør at mistanken vekkes om underliggende cøliakisykdom (Volta et al., 2006). Allerede i 1966 ble det beskrevet økt forekomst av sensorisk ataksi hos cøliakipasienter (Cooke & Smith, 1966). Siden har en rekke nevrologiske komplikasjoner blitt beskrevet hos pasienter med cøliaki. Så mange som 10% av cøliakipasienter utvikler nevrologiske lidelser (Wills, 1996). Mekanismene bak de nevrologiske manifestasjonene av cøliaki er ikke fullstendig kjent (Green et al., 2005).

De vanligste nevrologiske problemer assosiert med cøliaki er perifer nevropati, cerebellar ataksi, epilepsi, MS og migrene (Rodrigo, 2006). Ataksi og perifer nevropati forekommer hyppigst (Green et al., 2005). Nevropatien er oftest av typen sensorisk småfibernevropati (Lee & Green, 2006). Dette er en nevropati som selektivt involverer myeliniserte og umyeliniserte nervefibre med liten diameter (Tursi et al., 2006).

Jeg vil i det følgende presentere studier som har sett på forekomsten av cøliaki ved idiopatisk nevrologisk sykdom, deretter studier som har sett på nevrologiske komplikasjoner ved kjent

cøliaki (inkludert én studie som har sett på nevrologisk presentasjon av cøliaki). Blant de nevrologiske tilstandene har jeg valgt å fokusere på nevropati og ataksi. Ataksi blir i hovedsak diskutert for seg til slutt.

Cøliaki hos pasienter med idiopatisk nevrologisk dysfunksjon (hovedsaklig perifer nevropati)

Hadjivassiliou et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? Lancet 1996

Hadjivassiliou og medarbeidere fant at 57% av pasientene i en gruppe med nevrologisk dysfunksjon av ukjent årsak hadde positive antigliadinantistoffer (Tabell 1). Pasientene med positiv serologi ble fulgt opp med biopsi, og det viste seg at 16% av pasientene med nevrologisk dysfunksjon av ukjent årsak hadde cøliaki. Blant diagnosene innenfor gruppen idiopatisk nevrologisk dysfunksjon var ataksi og nevropati hyppigst forekommende. Biopsi ble ikke utført på pasientene med negative antigliadinantistoffer. Bare én av pasientene med positive antigliadinantistoffer hadde vitaminmangel.

Forfatterne reiser spørsmålet om hvorfor de nevrologiske dysfunksjonene ikke alltid bedres på glutenfri diett, og foreslår selv to hypoteser. Den ene er at irreversibel skade alt kan ha oppstått i vev som ikke regenereres. Den andre er at glutenfri diett ikke blir fulgt strikt, eller at glutenfri diett ikke kan suppressere den immunologiske prosessen helt. Forfatterne anbefaler screening for cøliaki av alle pasienter med nevrologisk dysfunksjon av ukjent årsak.

Tabell 1 Prevalens av antigliadinantistoffer

	Idiopatisk nevrologisk dysfunksjon	Nevrologisk kontrollgruppe	Friske blodgivere
Positive antigliadinantistoffer	30/53 (57%)	5/94 (5%)	6/50 (12%)

Chin et al. Celiac neuropathy. Neurology 2003

400 pasienter med perifer nevropati ble screenet med serologi (antigliadin- og vevstransglutaminase-antistoffer). 20 pasienter (5%) viste seg å ha cøliaki. Av disse hadde seks pasienter nevropatiske symptomer alene uten gastrointestinale symptomer. Hos tre pasienter var de nevrologiske symptomene debutsymptomet, mens gastrointestinale symptomer tilkom senere. EMG og nerveledningsundersøkelse var normal hos 10 og minimal abnormal hos syv av de 20 pasientene. 65% av pasientene med cøliaki og perifer nevropati var ved minst én anledning antigangliosidantistoff-positive. Forfatterne konkluderer med at cøliaki er vanlig forekommende ved sensorisk nevropati, og må vurderes som en differensialdiagnose også ved fravær av gastrointestinale symptomer.

Et problem ved denne studien er at utvalget ikke var tilfeldig, siden 14 av de 20 pasientene med cøliaki og nevropati hadde cøliakidiagnose ved inklusjonstidspunkt. Ni av disse ble henvist nettopp for utredning av cøliakiassosiert nevropati (Cross & Golumbek, 2003). Hvis en ekskluderer disse pasientene fra studien, blir prevalensen av cøliaki blant nevropatipasientene 2,5%.

Rosenberg & Vermeulen. Should celiac disease be considered in the work up of patients with chronic peripheral neuropathy? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005

Rosenberg og Vermeulen fant ingen assosiasjon mellom kronisk perifer nevropati og cøliaki. Blant 478 pasienter med kronisk perifer nevropati ble det funnet en annen årsak til

nevropatien enn cøliaki hos 425 pasienter. Av de resterende pasientene med idiopatisk nevropati, hadde kun én pasient positive cøliakiantistoffer, men cøliakidiagnose ble ikke stilt etter biopsi.

Denne studien ekskluderte pasienter med samtidig ataksi, samt pasienter med småfibernevropati.

Hadjivassiliou et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006

Dette er en prospektiv studie hvor Hadjivassiliou et al. har sett på kliniske, nevrofysiologiske og nevropatologiske karakteristikk av aksonale nevropatier assosiert med positive antigliadinantistoffer. Totalt ble 215 pasienter screenet over en 10-årsperiode. Man ekskluderte alle pasienter hvor det ble funnet en årsak til nevropatien, samt pasientene som var henvist med spørsmål om glutensensitivitet. Hos 140 pasienter lyktes man ikke å finne noen årsak til nevropatien. Disse pasientene ble undersøkt for forekomst av antigliadinantistoffer, hvilket forekom hos 34%. Biopsipåvist cøliaki ble funnet hos 27% av disse pasientene. Forekomsten av cøliaki i pasientgruppen med idiopatisk nevropati var således 9%. I tillegg studerte man til sammen 100 pasienter med glutensensitivitet og nevropati (47 pasienter fra denne prevalensstudien, de resterende henvist fra andre steder). Hos disse fant man glutensensitiv enteropati hos 29%. HLA-typene som er assosiert med cøliaki ble funnet hos 80%.

Forfatterne hevder at *glutensensitivitet* innebærer et bredt sykdomsspektrum, - fra positive antigliadinantistoffer med normal tynntarmsmucosa, til tilstedeværelse av de klassiske tynntarmslesjonene ved biopsi. Forfatterne foreslår termen ”*gluten-nevropati*” for å beskrive nevropatipasienter med positive antigliadinantistoffer med eller uten tarmaffeksjon, i fravær av annen årsak til nevropatien. De hevder antigliadinantistoffer er den mest sensitive markør for hele spekteret av glutensensitivitet, siden vevstransglutaminase- og endomysiale antistoffer mangler sensitivitet når tynntarmsmucosa er normal og sykdommen presenteres med ekstraintestinale manifestasjoner.

Lock et al. Ataxia, peripheral neuropathy, and anti-gliadin antibody. Guilt by association? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005

Lock og medarbeidere undersøkte 20 pasienter med idiopatisk ataksi, syv pasienter med arvelig ataksi og 32 pasienter med idiopatisk perifer nevropati. Blant disse pasientene fant de ingen med positive vevstransglutaminase-antistoffer, hvilket gjør cøliakidiagnose lite sannsynlig. HLA-DQ2 og HLA-DQ8 var like hyppig forekommende i alle gruppene, og uavhengig av antigliadinantistoff-positivitet. Artikkelforfatterne argumenterer for at positive antigliadinantistoffer er et uspesifikt funn, og at det ganske enkelt kan representere et aldersrelatert fenomen, eller bety en forhøyet immunrespons i tarmen hos disse individene, eller endret tarmpermeabilitet/inflammasjon. En svakhet ved denne studien er at den sannsynligvis ikke har fanget opp alle pasienter med nevropati og ataksi, siden noen pasienter kan ha blitt henvist til andre behandlingsinstitusjoner, samtidig som noen pasienter med åpenbare årsaker til nevrologiske symptomer kanskje ikke er henvist til nevrolog i det hele tatt (for eksempel pasienter med diabetes-nevropati).

Matá et al. Anti-tissue transglutaminase IgA antibodies in peripheral neuropathy and motor neuronopathy. Acta Neurologica Scandinavica 2006

Matá og medarbeidere undersøkte for anti-vevstransglutaminase IgA antistoffer ved perifer nevropati (220 pasienter) og motornevronsykdom (110 pasienter). 100 ubehandlede cøliakipasienter og 68 friske blodgivere fungerte som kontrollpersoner. Syv av de til sammen 330 nevrologiske pasientene hadde positive antistoffer. Ingen av disse hadde positive

antiendomysiale antistoffer ved testing for dette. Fire av pasientene hadde akutt inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati. Disse hadde normale antistoffverdier etter korrekt behandling av nevropatien.

Forfatterne konkluderer med at deres resultater ikke støtter hypotesen om at det er en assosiasjon mellom inflammatoriske og non-inflammatoriske polyneuropatier og cøliaki. Det er ikke umiddelbart lett å sammenlikne disse resultatene med funn i andre studier, siden en her har inkludert andre typer av nevropati, som akutt inflammatorisk nevropati. Dessuten kan en ikke uten videre sammenlikne resultatene når en har benyttet ulike screeningmetoder for cøliaki. I denne studien har en ikke testet for antigliadinantistoffer, som Hadjivassiliou et al. hevder er den beste markør for glutensensitivitet.

Diskusjon; cøliaki ved idiopatisk nevrologisk dysfunksjon (spesielt nevropati)

Blant studiene som har undersøkt assosiasjonen mellom perifer nevropati og cøliaki, er det motstridende funn. Tre studier konkluderer med at en sammenheng er lite sannsynlig (Rosenberg & Vermeulen, 2005, Lock et al., 2005, Matá et al., 2006). Chin et al. konkluderer med en sannsynlig sammenheng (Chin et al., 2003). Men dersom pasientene som allerede hadde cøliakidiagnose blir ekskludert i denne studien, er forekomsten av cøliaki kun 2,5% i denne populasjonen. Hadjivassiliou et al. konkluderer med en forekomst av cøliaki blant pasienter med idiopatisk perifer nevropati på 9% (og forekomst av glutensensitivitet på 34%). Hadjivassiliou et al. (1996) fant en høy forekomst av cøliaki i pasientgruppen av idiopatisk nevrologisk sykdom, men her var flere ulike nevrologiske diagnoser inkludert. Som påpekt av Rosenberg og Vermeulen oppstår det flere problemer i tolkningen av funnene i disse studiene. Ulike studier har benyttet forskjellige definisjoner på nevropati, og denne var ikke alltid nevrofysiologisk bekreftet. (Imidlertid kan elektrofysiologiske studier være normale eller bare så vidt abnormale hos mange cøliakipasienter med nevropati, hevder noen forskere (Chin et al., 2003).) Forskjellige screeningmetoder, der noen har screenet for antigliadinantistoffer mens andre har brukt de mer spesifikke vevstransglutaminase-antistoffene, kan også forklare at resultatene spriker.

Ikke alle studier har spesifisert hvilke andre årsaker til nevropati som har vært eksklusjonsgrunn. Et annet poeng er at man hypotetisk ”mister” noen pasienter, hvor cøliakisykdommen *kan* ha vært bidragende til nevropatien når en ekskluderer alle pasienter hvor det er påvist en sannsynlig årsak til nevropatien. En kan tenke seg at det i noen tilfeller har vært flere underliggende årsaker til nevropatien, og at cøliakisykdom kan ha vært én.

Et annet problem ved slike prevalensstudier er muligheten for henvisnings-bias. Dersom pasienter er henvist med spørsmål om glutensensivitets-assosiert nevropati, kan de ikke inkluderes i studier hvor formålet er å estimere prevalensen av glutensensitivitet eller cøliaki i denne populasjonen.

Det at noen forskere (Hadjivassiliou et al.) opererer med glutensensitivitet som term, mens andre tar for seg cøliaki, kan virke forvirrende om man vil sammenlikne resultater fra ulike studier. Det er heller ingen enighet om at positive antigliadiner representerer en immunologisk hypersensitivitet overfor gluten. Positive antigliadinantistoffer er ikke ensbetydende med glutensensitivitet, verken i en nevrologisk pasientpopulasjon eller generelt, hevder Lock et al.

Nevrologiske komplikasjoner hos cøliakipasienter

Cicarelli et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. Neurol. Sci. 2003

Denne italienske studien fra 2003 undersøkte forekomsten av nevrologiske abnormaliteter hos voksne cøliakere (176 pasienter). Forskerne så også på sammenhengen mellom glutenfri diett og bedring av symptomene. Spesielt milde nevrologiske symptomer hos pasienter med

klassisk eller subklinisk form for cøliaki ble undersøkt. En fant at hodepine, dystymi og perifer nevropati var signifikant hyppigere forekommende i cøliakigruppen enn hos kontrollgruppen på 52 aldersmatchede personer. På glutenfri diett forekom det en signifikant reduksjon i forekomsten av hodepine, dystymi, kramper og svakhet. Det var ingen reduksjon i parestesier eller hyporefleksi.

Man fant dessuten en korrelasjon mellom varigheten av cøliakisyntomer før behandling og antall nevrologiske tegn og symptomer. Det synes å være en invers korrelasjon mellom nevrologisk abnormalitet og varighet av glutenfri diett. Det kan tyde på en progressiv involvering av nervesystemet, hvor irreversibel nerveskade kan oppstå dersom korrekt behandling ikke iverksettes.

Luostarinen et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated celiac disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003

Målet med denne studien var å kartlegge hvorvidt pasienter med velbehandlet cøliaki har økt risiko for nevropati, samt å kartlegge typen av nevropati. 26 pasienter med cøliakidiagnose som hadde vært på glutenfri diett i tre år (median), og som var i remisjon klinisk og histologisk, ble undersøkt. 31% hadde nevrofysiologiske abnormaliteter. 23% hadde funn av kronisk aksonal motornevropati. Fire prosent i kontrollgruppen hadde nevropati. Noen pasienter hadde andre predisponerende faktorer som kunne tenkes å bidra til utviklingen av nevropati. Når disse ble ekskludert, var fortsatt prevalensen av nevropati i cøliakigruppen 21%, mot 6% i kontrollgruppen. I denne studien viste man dessuten at cøliakipasientene hadde høyere terskelverdi for varme, smerte og berøring enn kontrollpasientene.

Cøliakipasientene ble altså funnet å ha en økt forekomst av perifer nevropati, selv når de fulgte en glutenfri diett. Artikkelforfatterne understreker muligheten for at tidlig diagnose kan forhindre utviklingen av manifest nevropati.

Vaknin et al. Neurological abnormalities associated with celiac disease. J. Neurol 2004

Vaknin et al. undersøkte nevrologiske abnormaliteter hos 148 cøliakipasienter. 18 pasienter hadde i alt 21 nevrologiske tilstander som ikke kunne tilskrives noen annen årsak enn eventuelt cøliaki. Blant disse var muskelabnormaliteter, epilepsi, psykiske lidelser, perifer nevropati, cerebrovaskulær sykdom og myelopati. Informasjonen ble innhentet retrospektivt for alle cøliakipasienter som var blitt diagnostisert i løpet av en 20-årsperiode. Av de 21 tilstandene var 15 CNS-affeksjoner. Den største gruppen utgjorde mentale- og adferdsforstyrrelser. Hos 81% tilkom de nevrologiske symptomene etter cøliakidiagnosen. Forfatterne spekulerer derfor i om de nevrologiske tilstandene kan være et resultat av cøliaki, induisert av forstyrrelser i absorpsjonen av en substans som er vital for nervesystemet, eller av en toksisk substans absorbert av en skadet tynntarmsmucosa. En annen mulighet er delt patogenese mellom den nevrologiske sykdommen og cøliakisykdommen. De fremhever diversiteten i de nevrologiske symptomene som kan være assosiert med cøliaki.

Denne retrospektive studien har ingen kontrollgruppe til sammenlikning, som er en svakhet ved studien. En kan også tenke seg at den retrospektive innhenting av data kan ha påvirket resultatet.

Tursi et al. Peripheral Neurological Disturbances, Autonomic Dysfunction, and Antineuronal Antibodies in Adult Celiac Disease Before and After a Gluten-Free Diet. Dig Dis Sci 2006

Tursi og medarbeidere undersøkte pasienter med cøliakidiagnose og samtidige plager med perifer nevropati, autonom dysfunksjon (svimmelhet, svakhet, presynkope, gjentakende synkoper, postural kvalme), eller begge. Det ble foretatt en nevrologisk evaluering og elektrofysiologisk undersøkelse, og man vurderte effekten av glutenfri diett på de

nevrologiske symptomene og antinevronele antistoffer. Ingen av pasientene hadde andre sykdommer assosiert med nevrologiske komplikasjoner (slik som for eksempel diabetes). Den nevrologiske evalueringen bestod i symptomer som pasienten refererte (slik som parestesier og svimmelhet), tegn og symptomer ved nevrologisk undersøkelse (taktil-, varme- og smertesensitivitet, vurdering av muskelstyrke) og evaluering av spesifikke nevromyografiske parametre, nerveledningsstudier i motoriske og sensoriske nerver. I tillegg detekterte man antinevronele antistoffer. Resultatene ble sammenliknet med funnene etter glutenfri diett. Når det gjelder den nevrologiske vurderingen, oppgav 12 av 32 pasienter tegn og symptomer på nevrologisk skade. Av disse hadde 58% perifer nevrologisk skade, 25% autonom dysfunksjon, og 17% begge deler. En fant ingen forskjell i score når det gjaldt perifer neuropati og autonom neuropati før og etter glutenfri diett. Hos pasientene med nevrologisk dysfunksjon fant en antinevronele antistoffer hos 42%.

Denne studien viser den brede nevrologiske skaden som kan manifestere seg ved cøliaki. Et viktig funn i studien er at både de nevrologiske/autonome skadene og nevronele antistoffer persisterte til tross for strikt glutenfri diett, og dette til tross for at biopsi viste histologisk remisjon. Én mulig forklaring er at oppfølgingsperioden på 12 mnd var for kort til å reversere de nevrologiske symptomene. En annen er at tilstedeværelsen av antinevronele antistoffer og de persisterende nevrologiske symptomene er relatert til varigheten av gluteneksponeringen. Det kan hende at opphør av nevrologiske symptomer og normalisering av antistoffene kun er mulig i en tidlig fase.

Nevrologiske symptomer som presentasjon av cøliaki

Luostarinen og medarbeidere publiserte i 1999 en artikkel om cøliaki som ble presentert med nevrologisk sykdom (Luostarinen et al., 1999). På grunn av økt oppmerksomhet omkring sammenhengen mellom nevrologisk sykdom og cøliaki, hadde legene ved den nevrologiske klinikken lav terskel for utredning av cøliaki. 7% av cøliakipasientene ble oppdaget på bakgrunn av presenterende nevrologiske symptomer. Blant de nevrologiske symptomene var både nevromuskulær sykdom og CNS-symptomer som hukommelsesplager. Én pasient med nevromuskulær sykdom rapporterte at symptomene forsvant etter glutenfri diett.

Forfatterne konkluderer med at nevrologiske symptomer kan være første manifestasjon av stille cøliaki, og at lang diagnostisk forsinkelse kan være skadelig på den måten at alvorlige, irreversible komplikasjoner kan utvikles. Cøliaki må derfor vurderes som differensialdiagnose ved polyneuropati, ataksi og hukommessvikt av ukjent årsak, hevder de. Andre har siden påpekt at så mange som syv av de 10 pasientene med cøliaki og nevrologisk sykdom hadde preeksisterende gastrointestinale symptomer eller folat/B₁₂-mangel (Wills, 2000).

Cøliaki og nevrologisk dysfunksjon hos barn

Det finnes ikke så mye data når det gjelder assosiasjonen mellom cøliaki og nevrologiske tilstander hos barn. Zelnik og medarbeidere gjennomførte en studie hvor de så på sammenhengen mellom cøliaki og en rekke "mildere" nevrologiske tilstander hos barn, slik som hodepine, lærevansker, ADHD og tics (Zelnik et al., 2004). Man fant en forekomst av nevrologisk sykdom på 51,4% hos cøliakipasientene (111 pasienter), mot en forekomst på 19,9% i kontrollgruppen av 211 matchede individer. En fant at pasienter med sen debut av cøliaki var mer utsatt for å utvikle nevrologisk sykdom, uten at dette nådde statistisk signifikans. Bare for tics og marginale epileptiske anfall fant en ingen assosiasjon med cøliaki, mens en sterk assosiasjon ble funnet for hodepine, hypotoni, forsinket utvikling, lærevansker og ADHD.

Kun ved infantil hypotoni fant man en klar effekt av glutenfri diett. Forfatterne hevder denne studien er den første hvor man har funnet en assosiasjon mellom cøliaki og ADHD samt lærevansker.

Diskusjon; nevrologiske komplikasjoner ved cøliaki

Alle studiene som har sett på nevrologiske komplikasjoner hos cøliakipasienter, konkluderer med at disse er hyppig forekommende i denne gruppen (Cicarelli et al., 2003, Luostarinen et al., 2003, Vaknin et al., 2004, Zelnik et al., 2004, Tursi et al., 2006). Perifer nevropati har blitt funnet hos så mange som 49% av cøliakipasienter (Cicarelli et al., 2003). Perifer nevropati kan dermed være like hyppig forekommende ved cøliaki som ved diabetes mellitus (Luostarinen et al., 2003).

Imidlertid er det vanskelig å slå fast om det dreier seg om tilfeldige funn av nevrologiske symptomer og samtidig cøliakisykdom, eller om de nevrologiske symptomene forårsakes direkte eller indirekte av cøliaki. Opphør av symptomer ved oppstart av glutenfri diett er et viktig argument for at det foreligger en årsakssammenheng. Imidlertid viser studiene her sprikende resultater. Noen rapporterer at glutenfri diett gir bedring av nevrologiske symptomer (Luostarinen et al., 1999, Cicarelli et al., 2003), andre gjør det ikke (Zelnik et al., 2004, Tursi et al., 2006). Flere studier synes nødvendig. Én mulig forklaring på ulike funn, er at opphør av nevrologiske symptomer kanskje bare kan skje ved oppstart av glutenfri diett i en tidlig fase (Tursi et al., 2006). En konsekvens av dette blir at tidlig diagnose kan synes å forhindre nevrologiske komplikasjoner (Luostarinen et al., 2003).

Et interessant funn vedrørende nevrologiske symptomer hos barn med cøliaki, er funnet av at barn med sen debut av cøliaki var mer utsatt for å utvikle nevrologiske symptomer (Zelnik et al., 2004). En kan her spekulere i hvorvidt dette skyldes lengre eksponering ovenfor gluten. Sammenhengen nådde allikevel ikke statistisk signifikans, og må eventuelt bekreftes i større studier.

Hva som faktisk er den *reelle* prevalensen av nevrologiske komplikasjoner ved cøliaki er vanskelig å estimere fordi ulike studier ikke har de samme definisjoner av hva som faller inn under nevrologisk sykdom, og fordi ulike studier har forskjellige studiekriterier (Pengiran Tengah et al., 2002).

Ataksi, glutensensitivitet og cøliaki

Ataksi er hyppig assosiert med cøliaki, og kan presenteres i fravær av gastrointestinale symptomer (Green et al., 2005). Så mange som 12,5% av pasienter med ataksi av ukjent årsak har cøliaki når en undersøker for dette (Pellechia et al., 1999). Det er akseptert at pasienter med ataksi av ukjent årsak bør screenes for cøliaki (Bushara, 2005). Mer kontroversielt er det hvorvidt glutensensitivitet uten tarmaffeksjon bør vurderes som årsak til cerebellar degenerasjon ved ataksi av ellers ukjent årsak (Wills & Unsworth, 2002).

Cøliaki-assosiert ataksi mangler ofte spesifikke kliniske mønstre som kunne skille den fra andre former for cerebellar ataksi (Pellechia et al., 1999).

Hadjivassiliou et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. Lancet 1998

I en artikkel fra 1998 foreslår Hadjivassiliou og medarbeidere termen "gluten-ataksi" for å beskrive den gruppen pasienter som har ataksi og glutensensitivitet. Her undersøkte de 28 pasienter med ataksi og positive antigliadinantistoffer. Forfatterne har ikke informert om hvor mange pasienter som er screenet for å finne de 28 pasientene med gluten-ataksi.

Av de 28 pasientene hadde 11 cøliaki bekreftet med biopsi. Noen av pasientene beskrev at de nevrologiske symptomene forsvant umiddelbart etter oppstart av glutenfri diett.

Bürk et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. Brain 2001

I en tysk studie fra 2001 screenet man pasienter med sporadisk cerebellar ataksi med antigliadin- og antiendomysiale antistoffer. Av 104 pasienter hadde 12 positive antistoffer. Av

disse ble 10 pasienter biopsert, hvorav to hadde typiske forandringer med totteatrofi og krypthyperplasi, mens fem hadde forhøyet antall lymfocytter. Et interessant funn var at glutensensitivitet med sporadisk ataksi var tett knyttet til HLA DQ-2 haplotypen (70%), hvilket kan støtte hypotesen om at den cerebellare degenerasjonen har en immunologisk patogenese.

Hadjivassiliou et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. Brain 2003

På bakgrunn av Hadjivassiliou og medarbeideres tidligere beskrivelser av glutensensitivitet blant pasienter med sporadisk idiopatisk ataksi, undersøkte de i denne studien prevalensen av gluten-ataksi i en stor kohort av pasienter med sporadisk og familiær ataksi, og så også på mulig genetisk predisposisjon for glutensensitivitet i disse gruppene. 224 pasienter med ulike årsaker til ataksi (deriblant 132 med sporadisk idiopatisk ataksi) fra North Trent og 44 pasienter med sporadisk idiopatisk ataksi fra Nevrologisk Institutt i London ble screenet sammen med 1200 frivillige kontrollpersoner (Tabell 2). Pasientene fra London ble tatt med i studien for å minske sjansen for henvisnings-bias som følge av forskernes interesse og arbeid nettopp med nevrologiske manifestasjoner av glutensensitivitet. Alle pasientene med gluten-ataksi ble henvist til biopsi.

Tabell 2 Prevalens av antigliadinantistoffer

	Sporadisk idiopatisk ataksi (Trent)	Sporadisk idiopatisk ataksi (London)	Kontrollpersoner
Antigliadinantistoffer	54/132 (41%)	14/44 (32%)	149/1200 (12%)

Det var ingen signifikant forskjell i prevalens av antigliadinantistoffer i Trent- og Londongruppen. I alt fant en 68 personer med gluten-ataksi. 24% av gluten-ataksipasientene hadde glutensensitiv enteropati ved biopsi. Blant gluten-ataksipasientene hadde 72% HLA DQ2-haplotypen. Til sammenlikning fant en dette hos 39% i pasientgruppen med sporadisk idiopatisk ataksi, og hos 40% i en pasientgruppe med familiær ataksi. Blant kontrollpersonene hadde 35% HLA DQ2. Det var dermed ingen signifikante forskjeller i prevalensen av HLA DQ2-typen mellom normale kontroller og pasientgruppene med familiær ataksi og sporadisk idiopatisk ataksi. Den høye forekomsten av gluten-ataksi i pasientgruppen med sporadisk idiopatisk ataksi kan derfor ikke forklares ved generell høy forekomst av HLA DQ-2-haplotypen blant ataksipasienter.

Forfatterne konkluderer med at screening for antigliadinantistoffer er en essensiell del av utredningen av pasienter med sporadisk idiopatisk ataksi, og at en glutenfri diett bør iverksettes, selv i fravær av enteropati.

Abele et al. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. Neurology 2003

Abele og medarbeidere undersøkte forekomsten av antigliadinantistoffer hos 95 ataksipasienter (både sporadisk og arvelig ataksi) og 73 kontrollpersoner. Positive antistoffer ble funnet hos 8% av kontrollpersonene, hos 8% av pasientene med recessiv ataksi, hos 15% blant dem med dominant ataksi, og hos 19% av pasientene med sporadisk ataksi. Forskjellen mellom gruppene nådde ikke statistisk signifikans.

Lock et al. Cerebellar Ataxia, Peripheral Neuropathy, "Gluten sensitivity" and Anti-neuronal Autoantibodies. Clin. Lab. 2006

Lock og medarbeidere betviler en assosiasjon mellom cerebellar ataksi, perifer nevropati, glutensensitivitet og antinevronele antistoffer. Forskerne undersøkte 20 pasienter med

idiopatisk ataksi, 32 pasienter med idiopatisk perifer nevropati og 30 friske blodgivere samt 7 pasienter med arvelig ataksi. Testingen for antinevronele antistoffer foregikk blindet. Man fant ingen pasienter som var positive for anti-Purkinjecelle-antistoffer eller antinevronele kjerne-antistoffer. I det hele tatt fant man få tilfeller av "glutensensitivitet".

Diskusjon; ataksi, glutensensitivitet og cøliaki

Antigliadinantistoffer synes å være hyppigere forekommende ved ataksi enn i befolkningen generelt, hvilket kan bety en assosiasjon mellom cerebellar degenerasjon og glutensensitivitet (Hadjivassiliou et al., 1998, Pellechia et al., 1999, Bürk et al., 2001, Hadjivassiliou et al., 2003). Men siden det også finnes data på høy prevalens av antigliadinpositivitet ved genetiske nevrodegenerative sykdommer som arvelig spinocerebellar ataksi (Bushara et al., 2005), forblir spørsmålet åpent om glutensensitiviteten bidrar i patogenesen, eller om antigliadinantistoffene representerer et epifenomen. Noen studier betviler en assosiasjon mellom antigliadinantistoffer og idiopatisk ataksi (Abele et al., 2003, Lock et al., 2006). Med andre ord er det ikke entydige resultater i de ulike studiene som har sett på denne sammenhengen. Siden antigliadinantistoffer er forekommende hos 10-15% av normalbefolkningen, hvilke har da "gluten-ataksi" etter Hadjivassiliou's definisjon, spør Lock et al. Forskerne trekker en parallell til personer uten allergisymptomer som på et gitt tidspunkt kan ha IgE-antistoffer, som så i noen tilfeller forsvinner.

Funnet av at HLA DQ-2-haplotypen hyppig er assosiert med idiopatisk cerebellar ataksi (Bürk et al., 2001, Hadjivassiliou et al., 2003), kan tale for en assosiasjon mellom glutensensitivitet, cøliaki og ataksi. Én mulighet er at denne haplotypen er en felles disponerende faktor for både cøliaki og ataksi

Diskusjon; effekt av glutenfri diett?

Flere studier antyder mulig bedring av nevrologiske symptomer ved glutenfri diett (Hadjivassiliou et al., 1998, Luostarinen et al., 1999, Cicarelli et al., 2003, Zelnik et al., 2004), men de fleste beskriver bare enkeltpasienters respons på diett. Det er sprikende data på effekten av glutenfri diett ved perifer nevropati og cøliaki. Én studie rapporterer om opprettholdelse og progresjon av nevropatien til tross for adekvat glutenfri diett (Luostarinen et al., 2003). Chin og medarbeidere (2003) fant ingen objektiv bedring ved nevrologisk undersøkelse etter oppstart av glutenfri diett, og noen utviklet nevrologiske symptomer mens de var på diett. Således er det mulig at nevropatien er sensitiv ovenfor svært små mengder gluten, eller at irreversibel skade kan ha oppstått.

Et par studier har eksplisitt forsøkt å vurdere effekten av glutenfri diett på nevrologiske symptomer:

Hadjivassiliou et al. Dietary treatment of gluten neuropathy. Muscle Nerve 2006

Hadjivassiliou et al. undersøkte pasienter med idiopatisk sensorimotorisk aksonal nevropati og sirkulerende antigliadinantistoffer. Alle ble tilbudt oppstart av glutenfri diett. Én gruppe gjennomførte glutenfri diett i ett år (25 pasienter), mens de som nektet å starte på diett fungerte som kontrollgruppe (10 pasienter). Som endepunkt målte man sensoriske aksjonspotensialer i n.suralis, og en fant signifikant forskjell mellom de to gruppene, i tillegg til subjektive endringer i de nevrologiske symptomene. 64% i diettgruppen oppgav at nevropatien var bedret, til sammenlikning ingen i kontrollgruppen. To personer i diettgruppen rapporterte om forverring (og av disse hadde én fortsatt positive antistoffer, som kan tyde på at glutenfri diett ikke har vært strikt fulgt). Åtte av 10 i kontrollgruppen rapporterte om forverring av nevropatien. En fant dessuten at de pasientene som responderte best på glutenfri

diett hadde hatt en signifikant kortere symptomperiode av de nevrologiske symptomene. En konkluderte med at potensialet for bedring er større jo tidligere diagnosen stilles.

Hadjivassiliou et al. Dietary treatment of gluten ataxia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003

Når det gjelder gluten-ataksi, rapporterer Hadjivassiliou et al. om effekt av glutenfri diett. 43 pasienter med gluten-ataksi ble undersøkt. Alle ble tilbudt glutenfri diett. 26 pasienter fulgte opp den glutenfrie dietten, mens 14 nektet, og fungerte dermed som kontrollgruppe. Tre pasienter hadde fortsatt antigliadinantistoffer til tross for at de fulgte glutenfri diett, og ble ekskludert. Ataksien ble vurdert ved baseline og ett år etter oppstart av glutenfri diett. Den kliniske vurderingen av pasientene ble foretatt av én person. Vedkommende var ikke blindet for om pasientene fulgte diettforsøket, men var ikke klar over antigliadinantistoff-testsvarene. All testingen etter ett år ble utført uten kjennskap til baseline-resultatene. Et sett nevrologiske tester ble valgt ut, som i størst mulig grad var objektivt målbare, deriblant computerbasert finger-nese test og kvantitativ Rombergs test. Det var en signifikant bedring i utføringen av alle testene, og i den subjektive kliniske vurderingen i den behandlede gruppen enn hos kontrollgruppen. Funnet av at ataksien kan bedres hos pasienter som ikke har gluten-enteropati, peker i retning av at andre organer enn tarmen spesifikt kan rammes av gluteninntak.

Svakheter med denne studiedesignen kan være at pasienter er mer fristet til å slutte med glutenfri diett om de ikke merker umiddelbare resultater på sine symptomer. Dessuten var som nevnt undersøker ikke blindet for hvilken gruppe pasienten tilhørte.

Det at ataksien bedret seg, og ikke bare stabiliserte seg, er et overraskende funn i denne studien. Forfatterne foreslår at årsaken kan ligge i at før en ser et irreversibelt Purkinjecelletap, er det et reversibelt steg, kanskje relatert til aktiv inflammasjon som gir cerebellar dysfunksjon.

Disse resultatene tyder på at nevrologiske symptomer er en manifestasjon av, og ikke bare et tilfeldig funn ved samtidig glutensensitivitet. Resultatene bør imidlertid bekreftes i større studier hvor undersøker er blind for diagnosen.

Patogenesen til de nevrologiske symptomene ved cøliaki

Patogenesen til de nevrologiske symptomene ved cøliaki er i hovedsak fortsatt ukjent (Green et al., 2005).

Det er imidlertid foreslått flere ulike hypoteser for å forklare de nevrologiske manifestasjonene, og jeg skal komme nærmere inn på noen av disse:

1. Malabsorpsjon av vitaminer og mangel på næringsstoffer som normalt er nevroprotektive, forårsaker sykdom.
2. Gluten virker direkte toksisk på nevronene.
3. Antigliadinantistoffer har nevrotoksisk effekt (Hadjivassiliou et al., 1996, Cicarelli et al., 2003).
4. Cøliakipasienter har en kronisk aktivering av immunsystemet, hvilket disponerer for utvikling av andre immuntilstander, eller det er en underliggende genetisk predisposisjon for å utvikle andre immuntilstander (glutensensitivitet inkludert) (Chin et al., 2003).
5. Cøliakiantistoffer blir nevrotoksiske når de får tilgang til CNS (Hadjivassiliou et al., 2002). Antistoffene får tilgang til CNS pga endret permeabilitet i blod-hjerne-barrieren.

6. Strukturell likhet mellom nerveproteiner og gluten medfører antistoff-kryssreaktivitet. Antistoffer mot nevrale antigener gir neurologiske symptomer.

Gir malabsorpsjon nerveskade?

Tidlige hypoteser fokuserte på at malabsorpsjon av næringsstoffer og vitaminer som normalt utøver en nevrotrofisk og neuroprotektiv effekt, er mekanismen bak de neurologiske manifestasjonene ved cøliaki. Mangel på en rekke vitaminer, inkludert folsyre, vitamin B₁₂ og vitamin E har en lenge antatt har bidratt til neurodegenerative forandringer hos pasienter med cøliakirelaterte neurologiske manifestasjoner (Volta et al., 2006). Ved undersøkelse av vitaminstatus hos pasienter med allerede manifest neuropati har en derimot ikke lyktes å finne vitaminmangel (Chin et al., 2003, Hadjivassiliou et al., 2006), hvilket svekker hypotesen. Det synes heller ikke som at vitaminmangel er tilstede ved gluten-ataksi (Bürk et al., 2001). Fokus er derfor etter hvert rettet bort fra denne teorien.

Immunmediert mekanisme?

Nyere forskningsresultater peker mot immunologiske mekanismer i patogenesen (Alaadini et al., 2007). Forekomsten av lymfocytær cerebellar infiltrasjon ved gluten-ataksi (Hadjivassiliou et al., 1998) og lymfocytinfiltrasjon i perifere nerver hos pasienter med gluten-neuropati (Hadjivassiliou et al., 2006) taler for dette.

I de siste årene har fokus blitt rettet mot ulike antistoffer for å søke en mulig forklaring på de neurologiske manifestasjonene ved cøliaki. Både antigangliosid-antistoffer, antistoffer mot Purkinjeceller og senest antistoffer mot synapsin I har blitt studert.

Antigangliosid-antistoffer

Flere studier har vist at perifer neuropati ved cøliaki er assosiert med positive antistoffer mot gangliosider, -altså antistoffer mot nevrale antigener (Chin et al., 2003, Alaadini et al., 2002). Chin et al. fant antigangliosid-antistoffer hos 65% av 20 pasienter med cøliaki og neuropati. Alaadini et al. fant i 2002 at seks av 27 cøliakipasienter hadde positive antigangliosidantistoffer. Alle seks pasientene hadde perifer neuropati. En svakhet ved denne studien er at de andre cøliakipasientene ikke ble undersøkt for forekomst av neuropati/annen neurologisk sykdom.

Immunprosessen bak økningen i antigangliosidantistoff-aktiviteten er ukjent. Én mulighet er at det finnes en felles epitop som deles av gliadin og nervekomponenter, som medfører kryssreaktivitet (Green et al., 2005). Noen arter av gluten kan glykosyleres, og muligens danne epitoper som likner gangliosid-karbohydrater, og slik kan det oppstå antistoff-kryssreaktivitet. En annen mulig mekanisme er at antistoffproduksjonen startes via neo-epitoper og intermolekylær hjelp (Green et al., 2005).

Volta et al. (2006) undersøkte korrelasjonen mellom antigangliosid-antistoffer og neurologiske symptomer ved cøliaki før og etter oppstart av glutenfri diett (Tabell 3). En sammenliknet 22 ubehandlede cøliakere med neurologisk dysfunksjon, 30 ubehandlede cøliakipasienter uten neurologisk dysfunksjon, 20 pasienter med neurologisk sykdom, 50 pasienter med autoimmun sykdom og 20 blodgivere. Antigangliosidantistoffer har blitt funnet i flere neurologiske sykdommer, både sentrale og perifere neurologiske sykdommer, og ved autoimmune sykdommer. Halvparten av de ubehandlede cøliakipasientene med neurologiske symptomer hadde ingen antistoffer ved undersøkelse ett år etter oppstart av glutenfri diett. Denne studien bekrefter at det er et overlapp når det gjelder antigangliosid-antistoffer, siden de finnes både hos cøliakipasienter med og uten neurologiske symptomer, ved neurologisk sykdom uten cøliaki og ved autoimmun sykdom. Allikevel synes det å være en signifikant korrelasjon mellom antistoff-positivitet og cøliakirelatert neurologisk sykdom.

Antigangliosid-antistoffer kan representere en ny immunologisk markør for neurologisk dysfunksjon hos pasienter med cøliaki, hevder derfor artikkelforfatterne.

Tabell 3 Forekomst av antigangliosid-antistoffer

	Cøliaki med neurologisk dysfunksjon	Cøliaki uten neurologiske symptomer	Neurologisk sykdom	Autoimmun sykdom	Friske blodgivere
Antigangliosid-antistoffer, minst ett (IgG)	64%	30%	50%	20%	0%

Antistoffer mot Purkinjeceller ved ataksi?

En studie fra 2002 forsøkte å kartlegge antistoffresponser mot cerebellum hos pasienter med gluten-ataksi (Hadjivassiliou et al., 2002). En fant at serum hos 12 av 13 nylig diagnostiserte pasienter med gluten-ataksi farget Purkinjeceller sterkt. Som kontrollpersoner fungerte 24 cøliakipasienter uten neurologisk dysfunksjon og 11 pasienter med andre årsaker til cerebellar degenerasjon. Resultatene tyder på at pasientene med gluten-ataksi har sirkulerende antistoffer mot cerebellare Purkinjeceller. Ved svak fortynning av serum fant man svak farging også hos de normale kontrollobjektene, men dette er beskrevet fra tidligere og er uspesifikt. Fravær av farging hos personene med andre årsaker til cerebellar degenerasjon, tyder på at dette ikke bare er et epifenomen av Purkinjecelle-tap. Men den svakere farging en kunne se hos noen av pasientene med cøliaki uten neurologiske symptomer, kunne tyde på at antistoffene ikke nødvendigvis er nevrotoksiske.

Den påviste kryssreaktiviteten mellom antigliadinantistoffer og cerebellare Purkinjeceller tyder på at gliadinproteinene og de cerebellare Purkinjecellene deler felles epitoper, konkluderer forfatterne.

En må være oppmerksom på at påvisning av disse antistoffene ikke i seg selv beviser noe om disses eventuelle patofysiologiske rolle.

Anti-synapsin antistoffer

Alaadini et al. undersøkte i en studie fra 2007 kryssreaktiviteten mellom antigliadinantistoffer og nevrale antigener.

Man har som nevnt spekulert i om årsaken til neurologiske symptomer ved cøliaki kan ligge i molekylær likhet mellom gliadin og nerve-proteiner. Identifisering av et nevralt antigen har derimot vært vanskelig (Alaadini et al., 2007).

Fem av ni pasienter med glutensensitivitet (både pasienter med og uten neurologiske symptomer) hadde forhøyet nivå av IgG og/eller IgA av anti-synapsin antistoffer, mens ingen av kontrollpasientene uten glutensensitivitet viste signifikant antistoff-kryssreaktivitet ovenfor synapsin I (et cytosolisk fosfoprotein som finnes i de fleste nevroner i det sentrale og perifere nervesystem).

Gliadin og synapsin I er like på den måten at de begge har regioner med høy frekvens av prolin- og glutamin-aminosyrer. Disse aminosyresekvensene kan være i alle fall delvis ansvarlig for den observerte kryssreaktiviteten med antigliadinantistoffene. Det må likevel understrekes at ikke alle pasientene med antigliadinantistoffer viste kryssreaktivitet med synapsin. En mulig forklaring på dette er at det finnes en rekke hvete-fenotyper, og at antigliadin-immunresponsen involverer et stort repertoar av antigene determinanter (Alaadini et al., 2007). Derfor kan ulike grader av kryssreaktivitet mot synapsin I forventes hos ulike pasienter med glutensensitivitet. Et viktig poeng er selvsagt om denne kryssreaktiviteten kan

medføre en patogen effekt som kan forklare de nevrologiske symptomene. Synapsin kreves for å danne og opprettholde reserve-poolen av synaptiske vesikler og dermed regulering av nevrotransmitterfrigjøring. Dermed er det tenkelig at hos noen av pasientene med glutensensitivitet og nevrologiske symptomer, vil antigliadinantistoffene affisere synapsin I-aktiviteten og dermed interferere med transmitterfrigjøring og slik gi nevrologisk dysfunksjon.

Det faktum at ikke alle pasientene med glutensensitivitet utviste kryssreaktivitet med synapsin, indikerer at også andre faktorer spiller inn i patogenesen bak de nevrologiske komplikasjonene, slik som integriteten av blod-nerve eller blod-hjerne-barrieren, og tilstedeværelsen av proinflammatoriske faktorer.

IgA vevstransglutaminase-antistoffer

Hadjivassiliou et al. presenterer i en artikkel det interessante funnet at vevstransglutaminase-antistoffer av IgA type er tilstede i tarmen og i hjernen til pasienter med gluten-ataksi (med eller uten enteropati) (Hadjivassiliou et al., 2006). Ni konsekutive gluten-ataksi pasienter ble undersøkt sammen med syv pasienter med ataksi av annen årsak. I tillegg undersøkte man 10 cøliakipasienter uten nevrologiske symptomer og 10 friske forsøkspersoner. Duodenale biopsier fra alle ni pasientene med gluten-ataksi viste tilstedeværelse av ekstracellulær IgA vevstransglutaminase. Det samme ble funnet hos alle pasientene med cøliaki uten nevrologiske symptomer. Ingen av de øvrige ataksi-pasientene eller kontrollpersonene hadde disse IgA-deponeringene i biopsiene. Forskerne fant også IgA vevstransglutaminase-antistoffer i muscularis-laget av blodårer i hjernen og i hjerneparenkymet (spesielt cerebellum og hjernestammen) hos en pasient med gluten-ataksi, men ikke hos en kontrollperson med nevrologisk sykdom. Disse funnene styrker hypotesen om at gluten-ataksi er en sykdomsenhet som tilhører samme spektrum som cøliaki og dermatitis herpetiformis. En immunrespons mot nevrale transglutaminaser kan resultere i kliniske manifestasjoner primært i hjernen eller i det perifere nervesystem, med variabel og kanskje bare minimal tarmaffeksjon.

Vevstransglutaminase antistoff-deponering i biopsi kan representere en ny markør for gluten-ataksi, mer spesifikk enn antigliadinantistoffer. Funnene i denne studien peker i retning av en autoimmun patogenese bak gluten-ataksi.

Tidligere er det vist at antivevstransglutaminase-antistoffer av IgA-klasse bindes både til intestinallyt og ekstraintestinallyt vev in vivo (Korponay-Szabó et al., 2004). Denne studien viste dessuten at cøliaki-autoantistoffer er deponert i den morfologisk normale tynntarmsmucosa før de kan oppdages i sirkulasjonen. Også andre forskere har pekt på muligheten for at disse autoantistoffene spiller en rolle i den systemiske manifestasjonen av cøliaki (Green et al., 2005).

Dyreforsøk

En måte å påvise en eventuell patologisk effekt av et antistoff på, er ved passivt å overføre sykdommen til dyr via injeksjon av de aktuelle antistoffene. Dette har vært mulig kun for et fåtall av sykdommer (Boscolo et al., 2007). Boscolo og medarbeidere injiserte serum fra to cøliakipasienter uten nevrologiske komplikasjoner (men positive for antinevrontale antistoffer) og én gluten-ataksipasient inn i den laterale ventrikkelen av musehjerter, og testet effekten ved hjelp av aktiviteten på tredemølle. De så en dramatisk effekt på aktiviteten etter injeksjon av gluten-ataksi-serumet, og en viss effekt av det ene cøliaki-serumet. En interessant observasjon var at serum fra de tre pasientene viste ulik immunohistokjemisk farging for cerebellare Purkinjeceller, enten farging kun for kjernen eller mer diffus cytosolisk farging. Serum hadde økende effekt i å framkalle ataksi jo høyere reaktivitet som ble påvist ovenfor cytoplasmatiske proteiner. Dermed kan en tenke seg at disse anti-cytoplasmatiske

antinevrontale antistofferne er involvert i glutenataksi, og at økende titer korrelerer med grad av ataksi.

Denne studien viste dermed for første gang at serum fra pasienter med glutenataksi inneholder antistoffer som kan indusere ataksi når de overføres til CNS hos mus. Samtidig viste en at vevstransglutaminase-antistoffer kan forårsake ataksi.

Endret permeabilitet i blod-hjerne-barrieren?

Antigliadinantistoffer er tilstede hos nesten alle cøliakipasienter med gastrointestinale symptomer, mens bare ca. 10% vil utvikle nevrologisk dysfunksjon. En forklaring på dette fenomenet kan være at antigliadinantistoffer kan være nevrotoksiske bare om de får tilgang til CNS (Hadjivassiliou et al., 2002). En hypotese går ut på at dette skjer ved at vevstransglutaminase-antistoffer deponert i muscularis-laget av blodårer i cerebellum og hjernestammen endrer permeabiliteten i blod-hjerne-barrieren (Hadjivassiliou et al., 2006).

Diskusjon; patogenesen til de nevrologiske symptomene

Sannsynligvis er patogenesen til de nevrologiske symptomene mer kompleks enn at den lar seg forklare ved én hypotese alene. Kan hende er effekten en akkumulativ effekt av ernæringsmessige, immunologiske og inflammatoriske faktorer (Zelnik et al., 2004). Funnene av IgA vevstransglutaminase-antistoffer i hjernevev styrker hypotesen om at gluten-ataksi er en sykdomsenhet som tilhører samme spektrum som cøliaki og dermatitis herpetiformis. En viktig patofysiologisk hypotese synes å være at vevstransglutaminase-antistoffer kan endre permeabiliteten av blod-hjerne-barrieren (Hadjivassiliou et al., 2006), og at induserte antistoffer dermed får tilgang til CNS og der kan ha en nevrotoksisk effekt. En immunrespons mot nevrale transglutaminaser kan resultere i kliniske manifestasjoner primært i hjernen eller i det perifere nervesystem, med variabel og kanskje bare minimal tarmaffeksjon.

Vevstransglutaminase antistoff-deponering i tynntarmsbiopsi kan representere en ny markør for gluten-ataksi, mer spesifikk enn antigliadinantistoffer.

En annen viktig hypotese er at antistoffer mot nevrale antigener spiller en patofysiologisk rolle, oppstått etter kryssreaktivitet mellom nevrale antigener og gliadin.

Psykiske symptomer ved cøliaki

Depresjon og andre psykiske symptomer som angst er rapportert å ha høy prevalens hos ubehandlede cøliakipasienter (Hernanz & Polanco, 1991, Ciacci et al., 1998, Addolorato et al., 2001, Fera et al., 2003), og de psykiske symptomene kan bedres etter oppstart av glutenfri diett (Hernanz & Polanco, 1991, Addolorato et al., 2001, Pynnönen et al., 2004, Pynnönen et al., 2005). Jeg vil i det følgende presentere et utvalg studier som har sett på psykiske symptomer ved cøliaki, og diskutere de hypoteser som blir foreslått for hvorfor psykiske symptomer er assosiert med cøliaki.

Hernanz & Polanco. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with celiac disease. Gut 1991

Hernanz og Polanco viste at barn med ubehandlet cøliaki har signifikant lavere nivå av tryptofan, et monoamin som er forløperen til serotonin, sammenliknet med behandlede barn. Både ubehandlede og behandlede cøliakere hadde signifikant lavere nivåer av tryptofan enn kontrollgruppen. Av 12 ubehandlede barn hadde ni en form for adferdsforstyrrelse; fire var irritable, og fem var apatiske. Tre av barna ble bedre på diett. Interessant nok viste ingen av de behandlede barna adferdsforstyrrelser. En mulig hypotese er at malabsorpsjon medfører nedsatt tryptofankonsentrasjon. Forfatterne hevder at mekanismen sannsynligvis er mer kompleks enn som så, og at den nedsatte konsentrasjonen er et resultat av endret metabolisme

av tryptofan og nedsatt tilgjengelighet av tryptofan i hjernen. Den nedsatte tilgjengeligheten av tryptofan kan forklare økt depresjonsforekomst og økt forekomst av affektive tilstander hos ubehandlete cøliakere.

Ciacci et al. Depressive Symptoms in Adult Celiac Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1998

Her har man undersøkt forekomsten av depresjon hos 92 voksne cøliakipasienter, sammenliknet med en kontrollgruppe av 100 friske forsøkspersoner og en pasientgruppe på 48 personer med kronisk hepatitt. 31,5% av cøliakipasientene og 10,4% av hepatittpasientene hadde score over cut-off verdi på depresjonsskalaen som ble brukt. Denne forskjellen kan tyde på at de depressive symptomene ikke er relatert til det å ha en kronisk sykdom, men snarere til cøliaki spesielt. Et annet interessant funn i denne studien var at det var en tendens til at depressive symptomer var inverst korrelert med kunnskap om cøliaki. En kan tolke det dithen at depressive symptomer forhindrer pasientene fra å nå et høyt kunnskapsnivå om egen sykdom, eller motsatt at et høyt kunnskapsnivå reduserer depresjonsnivået. Forfatterne understreker at de ikke kan utelukke at depresjonsforekomsten hos cøliakipasientene kan være relatert til diettrestriksjoner.

Addolorato et al. Anxiety But Not Depression Decreases in Coeliac Patients After One-Year Gluten-free Diet: A Longitudinal Study. Scand. Journal of Gastroenterology 2001

Denne studien fant at angst, men ikke depresjon bedret seg etter oppstart av glutenfri diett hos cøliakipasienter. I denne studien undersøkte man 35 cøliakipasienter for forekomst av angst og depresjon, før og ett år etter oppstart av glutenfri diett. 59 kontrollpersoner matchet for kjønn, alder og sosioøkonomisk status ble også vurdert. Før oppstart av diett var angst ("state anxiety") forekommende hos 71,4% i pasientgruppen, til sammenlikning hos 23,7% av kontrollpersonene. Denne prosentandelen falt til 25,7 etter ett år med glutenfri diett. Tilsvarende tall for depresjonsforekomst var 57,1% hos cøliakipasientene og 9,6% i kontrollgruppen. Hos cøliakipasientene var depresjonsforekomsten fortsatt 45,7% ett år senere. Forfatterne konkluderer med at den høye forekomsten av angst ved diagnosetidspunkt sannsynligvis er av reaktiv type, antakelig relatert til tilstedeværelsen av symptomer som magesmerter, diare og vekttap. Tilstedeværelsen av depresjon også etter diettforsøk i ett år kan bety at cøliakipasienter har nedsatt livskvalitet som følge av det å leve med en kronisk sykdom. Én mulighet er at depresjonssymptomene først er en konsekvens av sykdomssymptomene og malabsorpsjon, og siden opprettholdes av nedsatt livskvalitet som følge av diettrestriksjoner og de sosiale følger dette kan få. Depresjonen kan være sekundær til redusert monoaminproduksjon relatert til malabsorpsjon av næringsstoffer. Opprettholdelse av symptomene etter ett år kan forklares med at komplett tilheling av tynntarmsmucosa krever relativt lang tid.

Fera et al. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2003

Denne artikkelen presenterer insidensen av affektive tilstander (angst og depresjon) hos cøliakipasienter på glutenfri diett i minst ett år. Cøliakipasientene (100 pasienter) ble sammenliknet med en kontrollgruppe av friske forsøkspersoner (100 pasienter) og en pasientgruppe med diabetes mellitus under diettrestriksjoner (100 pasienter). Cøliakipasientene hadde en signifikant høyere depresjonsscore enn kontrollgruppen, men det var ingen signifikant forskjell mellom de to pasientgruppene. Cøliakipasientene hadde også en signifikant høyere angstscore enn kontrollpersonene. Studien bekrefter at både angst og depresjon er vanlig forekommende blant cøliakipasienter. I motsetning til Ciacci et al. hevder derimot artikkelforfatterne at den høye depresjonsforekomsten er en konsekvens av det å leve

med en kronisk sykdom heller enn en konsekvens av sykdommen i seg selv, siden man fant den samme høye forekomsten av depresjon blant diabetespasientene.

Pynnönen et al. Mental Disorders in Adolescents with Celiac Disease. Psychosomatics 2004

Denne studien har undersøkt forekomsten av mental sykdom hos ungdom med cøliaki. Dette er den første studien hvor en har tatt i bruk semistrukturert intervju for å undersøke forholdet mellom cøliaki og mental sykdom hos ungdom. 29 ungdommer med cøliaki ble vurdert opp mot 29 matchede kontroller. En fant at blant cøliakipasientene hadde 31% hatt alvorlig depresjon, til sammenlikning 7% i kontrollgruppen. 28% hadde en form for atferdsforstyrrelse, det samme gjaldt for 3% av kontrollene. I de fleste tilfellene forekom disse tilstandene forut for cøliakidiagnosen. Alle cøliakipasientene med tilfeller av alvorlig depresjon hadde perioder med uvanlig irritabilitet og eksplosivt sinne i perioden før diagnosen. En fant ingen signifikant forskjell for nåværende mental sykdom. En vurderte også forekomsten av depresjon hos foreldrene, for å utelukke at denne risikofaktoren var den egentlige forklaringen på økt forekomst av depresjon. En historie med depresjon hos foreldrene var faktisk hyppigere forekommende i kontrollgruppen. Noen av pasientene ble bedre på glutenfri diett, og forfatterne foreslår muligheten for at tidlig diagnose og oppstart med glutenfri diett kan senke sårbarheten ovenfor utvikling av depresjon. Det er lite sannsynlig at sykdomsdiagnosen og det å måtte leve med glutenfri diett er forklaringen på den økte forekomsten av depresjon, siden symptomene ble bedret etter oppstart av diett. Forfatterne konkluderer med at cøliaki må vurderes som en differensialdiagnose ved depresjon og adferdsforstyrrelser. En svakhet med denne studien er at symptomene ble innhentet retrospektivt. Dessuten fantes ingen systematisk metode for å innhente data på familieanamnese av psykiatrisk sykdom. Intervjuer var heller ikke blind for cøliakidiagnosen.

Pynnönen et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a prospective follow-up case-series study. BMC Psychiatry 2005

På bakgrunn av funnene i ovennevnte studie, studerte Pynnönen et al. effekten av glutenfri diett på psykiske symptomer hos unge cøliakipasienter (9 pasienter). En målte blant annet tryptofannivået før og etter oppstart av diett. Psykiatrisk evaluering ble gjort under utredning av cøliakisykdommen, før diagnosen var klar, og etter oppstart av glutenfri diett. Flesteparten av ungdommene hadde depressive symptomer og adferdsforstyrrelser før diagnose. Pasientene med depresjon hadde signifikant lavere fritt tryptofannivå enn kontrollpersonene. De psykiske symptomene bedret seg etter oppstart av glutenfri diett, samtidig som man observerte en økning i tryptofankonsentrasjonen. Forfatterne hevder en teoretisk forklaring kan være at IFN- γ , det predominerende cytokinet som produseres av gluten-spesifikke T-celler ved aktiv cøliaki (Sollid, 2002), kan supprimere serotoninfunksjonen ved å øke både tryptofan- og serotonin-turnover. Økt katabolisme av tryptofan kan finne sted selv uten malabsorpsjon. En konkluderer med at cøliaki må tas med som differensialdiagnose av depressiv sykdom og atferdsforstyrrelser.

Pynnönen et al. Is celiac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? Acta Paediatr. 2002

Ved screening for cøliaki hos pasienter behandlet ved en psykiatrisk poliklinikk, fant man ikke at cøliaki var overrepresentert i denne gruppen. De undersøkte hadde en heterogen gruppe av diagnoser, fra depresjon og atferdsvansker til anoreksi og angstlidelser. Til screeningen benyttet man måling av vevstransglutaminase-antistoffer av typen IgA. Man fant en prevalens av cøliaki på 1/140, som er nær prevalensen i bakgrunnspopulasjonen. Selv om

cøliaki ikke var overrepresentert i denne studien, konkluderte man likevel med at mistanken ovenfor cøliaki fortsatt må være høy hos alle psykiatriske pasienter, siden cøliaki kan presenteres kun med nevropsykiatriske symptomer.

Ludvigsson et al. Coeliac disease and risk of mood disorders – A general population-based cohort study. Journal of Affective Disorders 2007

Ludvigsson og medarbeidere har publisert en stor populasjonsbasert kohort-studie av risikoen for affektive lidelser hos cøliakipasienter. 13 776 pasienter med cøliaki og 66 815 alders- og kjønnsmatchede referansepersoner ble undersøkt. De studerte også assosiasjonen mellom tidligere alvorlig depresjon og cøliaki ved hjelp av logistisk regresjon. En fant at cøliaki var assosiert med påfølgende depresjon. Cøliaki var ikke assosiert med påfølgende bipolar lidelse. Pasienter med tidligere depresjon hadde økt risiko for etterfølgende cøliakidiagnose. Artikkelforfatterne understreker dessuten at alvorlig depresjon noen ganger er det eneste tegnet på udiagnostisert cøliaki. Det høye antall pasienter som ble analysert i denne studien gir statistisk styrke.

ADHD og cøliaki

Niederhofer og Pittschieler har undersøkt ADHD-symptomer hos personer med cøliaki (Niederhofer & Pittschieler, 2006). Forfatterne undersøkte 132 cøliakipasienter. Pasientene ble vurdert i henhold til Conner Scale Hypescheme med hensyn til ADHD-symptomer, før glutenfri diett og seks måneder etter. Pasienter inkludert i studien var diagnostisert med cøliaki i henhold til de modifiserte ESPGAN-kriteriene. Alvorlige sinnslidelser som psykose, alvorlig depresjon og medikamentavhengighet var eksklusjonskriterier. Samtidig forekomst av autoimmun sykdom som diabetes og thyreoiditt, og også epilepsi, var eksklusjonskriterier, siden disse kan trigge ADHD-liknende symptomatologi.

Forfatterne benyttet seg av Hypescheme, en data-sjekkliste som inkluderer de diagnostiske kriteriene påkrevd både for DSM-4 og ICD-10. Det inneholder også opplysninger om komorbid psykiatrisk sykdom og nevrologisk sykdom.

I undersøkelsen skulle pasientene retrospektivt gjøre rede for ADHD-symptomatologi før og seks mnd etter diettforsøk. Over-all scoren bedret seg signifikant, det samme gjorde ADHD-symptomatologien. Begrensninger ved studien var at man benyttet seg av retrospektiv innhentning av opplysninger. Man hadde heller ingen kontrollgruppe av ubehandlede cøliakipasienter. Allikevel viser resultatene, selv om disse er preliminære, at ADHD forekommer hyppigere blant cøliakipasienter enn hos befolkningen generelt. Symptomene bedret seg signifikant på diett. Forfatterne konkluderer med at ubehandlet cøliaki kan predisponere for mental sykdom og atferdsproblemer.

Diskusjon; psykiske symptomer ved cøliaki

Resultatene i disse studiene tyder på at forekomsten av psykiske symptomer som angst og depresjon er høy hos cøliakipasienter. Observasjonen av at de psykiske symptomene bedres etter oppstart av glutenfri diett (Hernanz & Polanco, 1991, Addolorato et al., 2001, Pynnönen et al., 2004, Pynnönen et al., 2005) kan bety at gluteninntak bidrar til de psykiske symptomene hos disse pasientene. Flere studier har fokusert på betydningen av tryptofan i denne sammenheng. En kan tenke seg at malabsorpsjon kan medføre nedsatt tryptofannivå, som så vil gi nedsatt serotonininnivå og dermed symptomer på depresjon. Viktigheten av tryptofannivået i forbindelse med utvikling av depresjon, har blitt nøye studert. Smith et al. (1997) undersøkte pasienter som tidligere hadde hatt en alvorlig depresjon, men som nå var eutyme. Ved å gi et måltid fritt for tryptofan (som er forløperen til serotonin), fremkalte de midlertidige, men klinisk signifikante symptomer på depresjon hos 10 av 15 pasienter. De

konkluderte derfor med at en rask senkning av serotonin kan utløse klinisk depresjon hos individer med en disposisjon for å utvikle depresjon.

Komplett fjerning av tryptofan fra dietten reduserer plasma-tryptofannivået med kun 15-20%, og det er derfor lite sannsynlig at redusert nivå av tryptofan i sin helhet kan forklares med malabsorpsjon (Pynnönen et al., 2004). Mekanismen er sannsynligvis mer kompleks. IFN- γ , det predominerende cytokinet som produseres av gluten-spesifikke T-celler ved aktiv cøliaki (Sollid, 2002), kan suppressere serotoninfunksjonen pga økt turnover av både tryptofan og serotonin (Pynnönen et al., 2005). Ubehandlet cøliaki synes altså å være assosiert med forstyrrelser i sentral serotonerg funksjon.

Flere studier peker på muligheten for at den høye forekomsten av psykiske symptomer ved cøliaki kan være relatert til den byrden det er å leve med en kronisk sykdom og å måtte leve på livslang glutenfri diett (Addolorato et al., 2001, Fera et al., 2003). En studie viste derimot at cøliakipasientene hadde høyere forekomst av depresjon enn en annen pasientgruppe med kronisk hepatitt, hvilket taler mot denne hypotesen (Ciacci et al., 1998). Dessuten har flere artikler vist at cøliakipasienter på glutenfri diett ikke har noen lavere score på generell helsetilstand enn befolkningen ellers (Ciacci, 2006).

En kan selvsagt også tenke seg at pasienter med udiagnostisert cøliaki kan få angst- og depresjonssymptomer som en følge av gastrointestinale plager eller generell tretthet og slapphet. En eventuell lang utredningsprosess med usikkerhet om egen diagnose og frykt for alvorlig sykdom kan også tenkes å spille inn. Bedring på glutenfri diett kan således være tilfeldig sammenfallende med bedring av de psykiske symptomene pga en lettelse over å ha fått en diagnose, og klarhet i årsaken til problemene. Denne hypotesen forklarer derimot ikke hvordan noen psykiske symptomer er assosiert med stille cøliaki.

Det synes å være enighet om at cøliaki må vurderes som en differensialdiagnose ved nyoppståtte psykiske lidelser, siden disse noen ganger kan være det eneste symptomet på underliggende cøliakisykdom (Pynnönen et al., 2004, Pynnönen et al., 2005, Ludvigsson et al., 2007).

Oppsummering; nevrologiske og psykiske symptomer ved cøliaki

Det er vanskelig kort å oppsummere kunnskapen omkring cøliaki og samtidige nevrologiske eller psykiske symptomer. Mange studier som er gjort på temaet har undersøkt relativt få pasienter, som gjør at tilfeldigheter lettere kan spille inn på resultatet. Det å påvise årsakssammenhenger er vanskelig. Enten kan en tenke seg at det eksisterer en felles disponerende faktor for både cøliaki og de nevrologiske/psykiske symptomene, eller en kan tenke seg at cøliakisykdommen er årsak til de nevrologiske og psykiske symptomene. Sistnevnte kan en tenke seg enten ved at gluten virker direkte nevrotoksisk, eller indirekte ved at induserte cøliakiantistoffer er nevrotoksiske. En tredje mulighet er at det ikke finnes noen sammenheng mellom cøliakisykdom og nevrologiske/psykiske symptomer, men at en tilfeldig har funnet en overhyppighet av slike symptomer, kanskje fordi en har undersøkt et for lite antall personer, eller en har undersøkt prevalensen i en gruppe pasienter som ikke er representativ (for eksempel om en har undersøkt for forekomsten av cøliaki hos pasienter med nevropati, hvor det viser seg at flere all hadde cøliakidiagnosen på inklusjonstidspunktet).

Spesielt når det gjelder nevrologiske symptomer og cøliaki og hvorvidt cøliakisykdommen bidrar i de patogenetiske mekanismene for den nevrologiske sykdommen, er oppfatningene ulike innenfor ulike forskergrupper. Noen synes overbevist om at det er en sammenheng mellom gluteninntak og slike symptomer (Hadjivassiliou et al., Green et al.), mens andre holder fast ved at en eventuell overhyppighet av nevrologiske symptomer ved cøliaki ikke beviser noe om en årsakssammenheng (Lock et al). Selv om flere studier har vist at antigliadinantistoffer er hyppigere forekommende ved idiopatisk nevrologisk sykdom enn i

bakgrunnspopulasjonen (Hadjivassiliou et al., 1996, Hadjivassiliou et al., 2003, Hadjivassiliou et al., 2006), er det ikke slik at assosiasjoner beviser en årsak. Antigliadinantistoffer kan forårsake, forverre, være et resultat av, eller være uavhengig av nevronal degenerasjon.

Det er forsket mer på de nevrologiske symptomene ved cøliaki enn hva som er tilfelle for psykiske symptomer. En årsak til dette kan være at det er lettere å undersøke og dokumentere nevrologiske symptomer enn psykiske. Et annet element er muligens at psykiske symptomer er hyppigere forekommende i befolkningen for øvrig, og at det sannsynligvis er vanskeligere å påvise årsakssammenhenger når det gjelder psykiske plager.

Ut fra de studier jeg har funnet på temaet, synes det å være en overhyppighet av nevrologiske komplikasjoner ved manifest cøliaki (Cicarelli et al., 2003, Luostarinen et al., 2003, Vaknin et al., 2004, Zelnik et al., 2004, Tursi et al., 2006). Om stille cøliaki er hyppigere forekommende i en populasjon av pasienter med idiopatisk nevrologisk sykdom enn i bakgrunnspopulasjonen, er mer usikkert, og flere studier på dette området er nødvendig for å kunne trekke sikre konklusjoner. Begge tilstander er relativt hyppig forekommende, og kan således tilfeldig forekomme samtidig hos én pasient.

Det synes også å være god dokumentasjon på at psykiske symptomer er hyppigere forekommende ved cøliaki enn i den øvrige befolkning (Hernanz & Polanco, 1991, Ciacci et al., 1998, Addolorato et al., 2001, Fera et al., 2003, Pynnönen et al., 2004, Ludvigsson et al., 2007), og kanskje spesielt i perioden før diagnosen er stilt (Hernanz & Polanco, 1991, Pynnönen et al., 2004, Pynnönen et al., 2005). Flere studier rapporterer om effekt av glutenfri diett på de psykiske symptomene ((Hernanz & Polanco, 1991, Addolorato et al., 2001, Pynnönen et al., 2004, Pynnönen et al., 2005).

Tolkningen av de ulike studiene som er gjort på nevrologiske symptomer assosiert med cøliaki og glutensensitivitet er vanskelig av flere grunner. En har brukt ulike cøliakiantistoffer til screening i ulike studier, henvisnings-bias kan være et problem, og undersøker har ofte ikke vært blindet for cøliakidiagnosen. Det er vanskelig å opprettholde en strikt glutenfri diett over tid. Det at det i det hele tatt ikke er universelt akseptert at glutensensitivitet er en egen sykdomsenhet (Wills & Unsworth, 2002, Lock et al., 2005), mens visse grupper opererer med denne definisjonen (Hadjivassiliou et al., 1996), er problematisk.

Det er imidlertid flere nyere funn som peker i retning av at det *er* en sammenheng mellom både nevrologiske og psykiske symptomer og cøliakisykdom. Effekt av glutenfri diett også på slike symptomer (og ikke bare på eventuelle gastrointestinale plager) er én indikator (Hadjivassiliou et al., 2003, Hadjivassiliou et al., 2006), selv om studiene på dette området foreløpig er for få, med for lite pasientgrunnlag til å trekke sikre konklusjoner. Større studier med en blindet undersøker bør gjennomføres.

Teorien om en strukturell likhet mellom gliadin og nevrale antigener er spennende. Antistoffkryssreaktivitet kan slik tenkes å forklare de nevrologiske symptomene ved cøliaki. Fokus har vært rettet mot antigangliosid-antistoffer, antistoffer mot Purkinjeceller og mot Synapsin I. Påvisning av en patofysiologisk rolle av slike antinevronale antistoffer bør utforskes nærmere ved dyreforsøk.

Påvisningen av vevstransglutaminase-antistoffer deponert i ekstraintestinalt vev er også et viktig funn. Disse antistoffene kan være ansvarlige for de ekstraintestinale manifestasjonene av sykdommen. I denne sammenheng kan det være av betydning at disse antistoffene kan vise seg å ha evnen til å endre permeabiliteten til blod-hjerne-barrieren. Dette kan være en nødvendig faktor for utviklingen av nevrologiske symptomer.

Det at HLA-typene som er tilstede ved cøliaki er hyppigere forekommende i populasjoner av pasientgrupper med idiopatisk nevrologisk sykdom, styrker hypotesen om et felles sykdomsspektrum.

Hvorvidt det forekommer en sammenheng mellom cøliaki og nevrologisk sykdom, er interessant dersom en kan bedre de nevrologiske symptomene med glutenfri diett. Noen hevder forsinket diagnose av cøliaki kan gi irreversibel nevropati, et viktig poeng ved utredningen av idiopatisk nevrologisk sykdom (Chand & Mihas, 2006). Tidlig diagnose kan dermed kunne hindre manifest nevropati i å utvikles (Luostarinen et al., 2003). Potensialet for bedring av nevrologiske symptomer synes å være størst desto kortere symptomperiode det er snakk om (Hadjivassiliou et al., 2006). Flere studier peker på at det synes å skje en progressiv involvering av nervesystemet ved cøliaki (Cicarelli et al., 2003, Tursi et al., 2006). Dette kan bety at i en tidlig fase er nevrologiske symptomer potensielt reversible, mens det senere oppstår irreversibel nevrologisk skade. Kan hende er dette også årsaken til sprikende resultater av glutenfri diett på nevrologiske symptomer; pasienter som har ”nådd” det irreversible stadiet av en nevrologisk deficit, vil ikke kunne forventes å oppnå noen symptomreduksjon av glutenfri diett.

Et interessant spørsmål er om de nevrologiske og psykiske symptomene som kan sees ved cøliakisykdom har samme patogenese. I litteraturen jeg har funnet på dette området, har jeg ikke funnet noen artikler som har diskutert nettopp dette. Et moment i denne diskusjonen er hvorvidt ADHD er hyppigere forekommende ved cøliaki. Dette er et nytt forskningsfelt, hvor det foreløpig foreligger få data, deriblant én preliminær studie som hevder det er en assosiasjon mellom de to tilstandene (Niederhofer & Pittschieler, 2006). ADHD ligger i ”krysningspunktet” mellom nevrologi og psykiatri, med både motoriske symptomer og kognitive utfall. Mer forskning på en mulig assosiasjon mellom ADHD og cøliaki vil kanskje kunne gi ny kunnskap om patogenesen bak de nevrologiske/psykologiske symptomene ved cøliaki, og en eventuell felles patomekanisme.

Cøliaki er en vanlig sykdom, og det er svært viktig at leger har god kjennskap til de ulike presentasjonsformene. Man må huske på tilstanden dersom en pasient presenteres med en av de mange cøliakiassosierte tilstander. Cøliaki er en viktig differensialdiagnose ved svært mange gastrointestinale- og ekstraintestinale tilstander. Cøliaki bør vurderes som en differensialdiagnose hos pasienter med nevrologiske symptomer uten kjent årsak, og ved psykiske symptomer som depresjon. Under utredning for cøliaki er det viktig å huske at en pasient kan ha negativ serologi og likevel manifest cøliakisykdom. Manglende gjenkjennelse av atypiske symptomer assosiert med cøliaki kan forsinke diagnosen betraktelig. For legen må derfor det viktigste være å mistenke sykdommen selv om pasienten ikke nødvendigvis har gastrointestinale plager.

Litteratur

Abele M, Schöls L, Schwartz S, Klockgether T. Prevalence of antigliadin antibodies in ataxia patients. *Neurology* 2003;60:1674-1675

Addolorato G, Capristo E, Ghittoni G, et al. Anxiety But Not Depression Decreases in Coeliac Patients After One-Year Gluten-free Diet: A Longitudinal Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2001;36:502-506

- Alaedini A, Green PHR, Sander HW, et al. Ganglioside reactive antibodies in the neuropathy associated with celiac disease. *Journal of Neuroimmunology* 2002;127:145-148
- Alaedini A, Green PH. Narrative Review: Celiac Disease: Understanding a Complex Autoimmune Disorder. *Ann Intern Med* 2005;142:289-298
- Alaedini A, Okamoto H, Briani C, et al. Immune Cross-Reactivity in Celiac Disease: Anti-Gliadin Antibodies Bind to Neuronal Synapsin I. *The Journal of Immunology* 2007;178:6590-6595
- Boscolo S, Sarich A, Lorenzon A, et al. Gluten Ataxia. Passive Transfer in a Mouse Model. *Ann. N.Y. Acad. Sci* 2007;1107:319-328
- Bürk K, Bösch S, Müller CA, et al. Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain* 2001;124:1013-1019
- Bushara KO. Neurologic Presentation of Celiac Disease. *Gastroenterology* 2005;128:S92-S97
- Catassi C. Where Is Coeliac Disease Coming From and Why. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005;40:279-282
- Chand N, Mihas AA. Celiac Disease: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2006;40:3-14
- Chin RL, Sander HW, Brannagan TH, et al. Celiac neuropathy. *Neurology* 2003;60:1581-1585
- Ciacchi C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive Symptoms in Adult Celiac Disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1998;33(3):247-250
- Ciacchi C. The happy Scandinavian celiac world. *Digestive and Liver Disease* 2006;38:181-182
- Cicarelli G, Della Rocca G, Amboni M, et al. Clinical and neurological abnormalities in adult celiac disease. *Neurol Sci* 2003;24:311-317
- Cooke WT, Smith WT. Neurological disorders associated with adult celiac disease. *Brain* 1966;89(4):683-722
- Craig D, Robins G, Howdle PD. Advances in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2007;23:142-148
- Cross A, Golumbek PT. Neurologic manifestations of celiac disease: Proven, or just a gut feeling? *Neurology* 2003;60:1566-1568
- Dicke WK, Weijers HA, Van de Kamer JH. Coeliac disease II: the presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease. *Acta Paediatrica* 1953;42:34-42
- Dowd B, Walker-Smith J. Samuel Gee, Arateus, and the coeliac affection. *Brit Med J* 1974;2:445-447

Dubé C, Rostom A, Sy R, et al. The Prevalence of Celiac Disease in Average-Risk and At-Risk Western European Populations: A systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S57-S67

Fera T, Cascio B, Angelini G, et al. Affective disorders and quality of life in adult coeliac disease patients on a gluten-free diet. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2003;15:1287-1292

Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-391

Green PH, Alaedini A, Sander HW, et al. Mechanisms underlying celiac disease and its neurologic manifestations. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2005;62:791-799

Green PH . Where Are All Those Patients With Celiac Disease? *American Journal of Gastroenterology* 2007;102:1461-1463

Hadjivassiliou M, Gibson A, Davies-Jones GAB, et al. Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness? *Lancet* 1996;347:369-371

Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, et al. Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1997;63:770-775

Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998; 352: 1582-85

Hadjivassiliou M, Grünewald RA, David-Jones GA. Gluten-sensitivity: A many headed hydra. *BMJ* 1999;318:1710-1711

Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, et al. The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002;58:1221-1226

Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB, Sanders DS, Grünewald RA. Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1221-1224

Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-691

Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Kandler RH, et al. Neuropathy associated with gluten sensitivity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(11):1262-1266

Hadjivassiliou M, Kandler RH, Chattopadhyay AK. Dietary treatment of gluten neuropathy. *Muscle Nerve* 2006;34:762-766

Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, et al. Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* 2006;66:373-377

Hernandez L, Green PH. Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. *Current Gastroenterology Reports* 2006;8:383-389

- Hernanz A, Polanco I. Plasma precursor amino acids of central nervous system monoamines in children with celiac disease. *Gut* 1991;32:1478-1481
- Jabri M, Sollid LM. Mechanisms of Disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nature Clinical Practise: Gastroenterology & Hepatology* 2006; 3(9): 516-525
- Korponay-Szabó IR, Halttunen T, Szalai Z, et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies. *Gut* 2004;53:641-648
- Koning F, Schuppan D, Cerf-Bensussan N, Sollid LM. Pathomechanisms in celiac disease. *Best Practise & Research Clinical Gastroenterology* 2005;19:373-387
- Lee SK, Green PHR. Celiac sprue (the great modern-day imposter). *Current Opinion in Rheumatology* 2006;18:101-107
- Lo W, Sano K, Lebowitz B, et al. Changing Presentation of Adult Celiac Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2003;48(2):395-398
- Lock RJ, Pengiran Tengah DSNA, Unsworth DJ, et al. Ataxia, peripheral neuropathy, and anti-gliadin antibody. Guilt by association? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1601-1603
- Lock RJ, Tengah DP, Williams AJK et al. Cerebellar Ataxia, Peripheral Neuropathy, “Gluten sensitivity” and Anti-neuronal Autoantibodies. *Clin. Lab.* 2006;52:589-592
- Ludvigsson JF, Reutfors J, Ösby U et al. Coeliac disease and risk of mood disorders – A general population-based cohort study. *Journal of Affective Disorders* 2007;99:117-126
- Lundin KEA, Farstad IN, Sollid LM. Cøliaki – nye kliniske erkjennelser og diagnostiske hjelpemidler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003;123(22):3226-3229
- Luostarinen L, Pirttilä T, Collin P. Celiac Disease Presenting with Neurological Disorders. *European Neurology* 1999;42:132-135
- Luostarinen, L, Himanen SL, Luostarinen M, et al. Neuromuscular and sensory disturbances in patients with well treated celiac disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:490-494
- Mäki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997;349:1755-1759
- Marsh MN. Gluten, Major Histocompatibility Complex, and the Small Intestine. *Gastroenterology* 1992;102:330-354
- Matá A, Renzi D, Pinto F, Calabró A. Anti-tissue transglutaminase IgA antibodies in peripheral neuropathy and motor neuronopathy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2006;114:54-58
- Niederhofer H, Pittschieler K. A Preliminary Investigation of ADHD Symptoms in Persons With Celiac Disease. *Journal of Attention Disorders* 2006;10(2):200-204

- Oberhuber A, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1999;11:1185-1194
- Pellecchia MT, Scala R, Filla A, et al. Idiopathic ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:32-35
- Pengiran Tengah DSNA, Wills AJ, Holmes GKT. Neurological complications of coeliac disease. *Postgrad Med J* 2002;78:393-398
- Pynnönen P, Isometsä E, Aalberg V, et al. Is celiac disease prevalent among adolescent psychiatric patients? *Acta Paediatr.* 2002;91(6):657-659
- Pynnönen PA, Isometsä ET, Aronen ET, et al. Mental Disorders in Adolescents with Celiac Disease. *Psychosomatics* 2004;45:325-335
- Pynnönen PA, Isometsä ET, Verkasalo MA, et al. Gluten-free diet may alleviate depressive and behavioural symptoms in adolescents with celiac disease: a prospective follow-up case-series study. *BMC Psychiatry* 2005;17:5-14
- Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition (ESPGAN). Revised criteria for diagnosis of coeliac disease. *Archives of Disease in Childhood* 1990;65:909-911
- Rodrigo L. Celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* 2006;12(41):6585-6593
- Rosenberg NR, Vermeulen M. Should coeliac disease be considered in the work up of patients with chronic peripheral neuropathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1415-1419
- Schuppan D, Dieterich W, Ehnis T, et al. Identification of the Autoantigen of Celiac Disease. *Ann NY Acad Sci.* 1998;859:121-126
- Shan L, Molberg O, Parrot I et al. Structural Basis for Gluten Intolerance in Celiac Sprue. *Science* 2002;297:2275-2279
- Shill HA, Alaedini A, Latov N, Hallett M. Anti-ganglioside antibodies in idiopathic and hereditary cerebellar degeneration. *Neurology* 2003;60:1672-1673
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 1997;349:915-919
- Sollid LM. Coeliac disease: Dissecting a complex inflammatory disorder. *Nature Reviews: Immunology* 2002;2:647-655
- Sollid LM, Jabri B. Is celiac disease an autoimmune disorder? *Current Opinion in Immunology* 2005;17:595-600
- Sollid LM, Lie BA. Celiac Disease Genetics: Current Concepts and Practical Applications. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:843-851

Torres MI, López Casado MS, Ríos A. New aspects in celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* 2007;13(8):1156-1161

Tursi A, Giorgetti GM, Iani C, et al. Peripheral Neurological Disturbances, Autonomic Dysfunction, and Antineuronal Antibodies in Adult Celiac Disease Before and After a Gluten-Free Diet. *Dig Dis Sci* 2006;51:1869-1874

Vaknin A, Eliakim R, Ackerman Z, Steiner I. Neurological abnormalities associated with celiac disease. *J Neurol* 2004;251:1393-1397

Volta U, De Giorgio R, Granito A, et al. Anti-ganglioside antibodies in coeliac disease with neurological disorders. *Digestive and Liver Disease* 2006;38:183-187

Wills A, Hovell CJ. Neurological complications of enteric disease. *Gut* 1996;39:501-504

Wills AJ. The neurology and neuropathology of celiac disease. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2000;26:493-496

Wills AJ, Unsworth DJ. The neurology of gluten sensitivity: Separating the wheat from the chaff. *Current opinion of Neurology* 2002;15:519-523

Working party report. When is a coeliac a coeliac? *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001;13:1123-1128

Zelnik N, Pacht A, Obeid R, Lerner A. Range of Neurologic Disorders in Patients With Celiac Disease. *Pediatrics* 2004;113:1672-1676

Zipser RD, Farid M, Baisch D, et al. Physician Awareness of Celiac Disease. *J Gen Intern Med* 2005;20:644-646